

ЭВОЛЮЦИЯ ТРЕНДА ИССЛЕДОВАНИЙ ГОМОЦИСТЕИНА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Султанова О.Э.¹, Чернышева Е.Н.¹, Коханов А.В.¹, Севостьянова И.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru

Свыше 30 лет в кардиологической практике исследуется гомоцистеин (ГЦ). Следует отметить, что более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдается гипергомоцистеинемия (ГГЦ). В обзорной статье прослежена эволюция исследований гомоцистеина в кардиологии – от первых данных, связавших гипергомоцистеинемия с высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии, до новейших клинических и лабораторных данных, характеризующих гомоцистеин как регулятор разнообразных биохимических процессов, снижающих риск развития ИБС. В новейших исследованиях ГГЦ акцент сместился в направлении изучения ключевых проатерогенных механизмов, регулирующих сосудистый тонус, дисфункцию эндотелия, вазоконстрикцию гладкомышечных клеток, обмен липидов, коагуляционное нарушение и другие изменения, важные для кардиологической практики. В механизме влияния ГГЦ на биохимические процессы в эндотелии важная роль также отводится угнетению образования NO, процессам образования свободных радикалов и окисления липопротеидов низкой плотности. Новейшие достижения в исследовании роли гомоцистеина касаются изучения эффективности различных схем и дозировок фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂ в качестве препаратов, понижающих уровень гомоцистеина у кардиологических и неврологических пациентов. У пациентов в возрастной группе после 55 лет обследование крови на уровень ГГЦ является обязательным тестом первого этапа с целью оценки риска развития ишемической болезни сердца. При обнаружении ГГЦ проводится полноценный скрининг дополнительных факторов риска развития сосудистых осложнений. Другой не менее важной задачей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний служит выявление региональных особенностей частоты и степени ГГЦ.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз.

THE EVOLUTION OF THE TREND OF HOMOCYSTEINE RESEARCH IN CARDIOLOGY PRACTICE

Sultanova O.E., Chernysheva E.N., Kokhanov A.V., Sevostyanova I.V.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru

Over 30 years in cardiology practice, homocysteine (HC) has been studied. Moreover, more than 60% of patients with coronary heart disease have hyperhomocysteinemia (HHC). The review article traces the evolution of studies of homocysteine in cardiology, from the first data that linked hyperhomocysteinemia with a high risk of cardiovascular disease to the latest clinical and laboratory data characterizing homocysteine as a regulator of various biochemical processes that reduce the risk of coronary heart disease. In the latest HHC studies, the emphasis has shifted towards the study of key pro-atherogenic mechanisms that regulate vascular tone, endothelial dysfunction, vasoconstriction of smooth muscle cells, lipid metabolism, coagulation disorder and other changes important for cardiological practice. In the mechanism of the influence of HHC on biochemical processes in the endothelium, an important role is also played by the inhibition of NO formation, the processes of formation of free radicals and the oxidation of low density lipoproteins. The latest achievements in the study of the role of homocysteine relate to the study of the effectiveness of various regimens and dosages of folic acid and vitamins B₆ and B₁₂ as drugs that reduce homocysteine in cardiac and neurological patients. In patients in the age group after 55 years, a blood test for HHC level is a mandatory first level test in order to assess the risk of developing coronary heart disease. In patients in the age group after 55 years, a blood test for HHC level is a mandatory first level test in order to assess the risk of developing coronary heart disease.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, coronary heart disease, myocardial infarction, atherosclerosis.

Основные факторы риска ИБС не отражают всех вариантов осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем непрерывно ведется поиск новых факторов риска [1-3]. Свыше 30 лет в кардиологической практике исследуется гомоцистеин (ГЦ) [4-6].

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является значимым фактором риска развития тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий. ГГЦ встречается более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца [7-9].

Обнаружена связь гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сосудистых заболеваний, таких как тромбоэмболии в сочетании с повреждениями сосудов, приводящих к ранней смертности населения (в возрасте от 30 лет) [10-12].

Одним из биохимических механизмов гомоцистеина является угнетение натрий-калиевой АТФ-синтетазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, что вызывает их вазоконстрикцию. Возникает порочный круг, лежащий в основе патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и ассоциированных с ней коронарных осложнений [13-15].

Кроме того, высокие концентрации гомоцистеина усиливают окислительный стресс и снижают эффективность тромболитической терапии, что ухудшает прогноз для больных с острым инфарктом миокарда. Также гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим действием [16].

Цель исследования – проследить эволюцию тренда исследований гомоцистеина в кардиологии – от первых исследований, связавших гипергомоцистеинемию с высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии, до новейших клинических и лабораторных данных о способах нормализации его уровня у кардиологических пациентов.

Материалы и методы исследования – анализ новых данных о гипергомоцистеинемии в современной отечественной и зарубежной научной литературе.

Результаты исследования и их обсуждение. Гомоцистеин известен биохимикам с 1932 г. [17]. Это, с одной стороны, гомолог цистеина, удлинённый на одно звено, с другой – это метионин после реакции деметилирования. Соответственно гомоцистеин в организме ожидают два типа превращений. Основной путь удаления избытка гомоцистеина в организме происходит через стадию образования цистатионина при участии серина и фермента цистатионсинтетазы, содержащей пиридоксальфосфат (производное витамина В₆). Некоторая часть гомоцистеина повторно метилируется в метионин при участии метилтетрагидрофолата, S-аденозилметионина и метил-В₁₂-фермента [12, 17, 18].

Гомоцистеин в норме и эндогенные причины его повышения. В клетках глутатион, цистеин и гомоцистеин находятся в восстановленной форме. После выхода гомоцистеина из эндотелиальной клетки в кровь он окисляется под воздействием высоких концентраций кислорода до дисульфида при участии белков и других тиолсодержащих соединений [12, 18]. Поэтому гомоцистеин в норме в организме не накапливается и присутствует в крови в малых количествах (не более 5–10 нг/мл). При различных патологических состояниях наблюдается повышение уровней ГЦ в крови (гомоцистеинемия) и моче (гомоцистинурия) [5, 9, 19].

Известно, что около 70% гомоцистеина в плазме метаболизируется почками. Именно с нарушением функции почек в пожилом возрасте связано более частое обнаружение гипергомоцистеинемии у этих пациентов.

Причинами подъема уровня ГЦ (ГГЦ) чаще всего является гиповитаминоз, прежде всего фолиевой кислоты, а также витаминов В₆ и В₁₂. Другой важной причиной ГГЦ может быть дефицит ключевых ферментов метаболизма ГЦ. Например, дефицит фермента цистатионин-β-синтазы приводит к патологии, сочетающей ГГЦ с умственной отсталостью, деформациями костей, патологией хрусталика, очень высокой частотой тромбоэмболии и другими прогрессирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. У мужчин с большой мышечной массой наблюдается генетический дефект другого ключевого фермента метаболизма гомоцистеина – метилентетрагидрофолат-редуктазы [5, 18, 20].

Основные экзогенные причины ГГЦ. Повышенные уровни ГЦ в крови свыше 15 мкмоль/л характерны для различной патологии: инсультов, инфарктов, почечной недостаточности, гипопункции щитовидной железы, хронических колитов, трансплантации органов, некоторых онкологических и гиперпролиферативных заболеваний, наблюдаются при осложненной беременности [21, 22, 23].

При хронических заболеваниях почек, в том числе у больных на гемодиализе, ГГЦ достигает концентраций в плазме крови более 100 мкмоль. Хронические воспалительные заболевания кишечника также предрасполагают к гипергомоцистеинемии. В первую очередь это связано с мальабсорбцией и нарушением всасывания витаминов В₁₂ и фолата [14].

ГГЦ при сердечно-сосудистых заболеваниях изучается уже почти 40 лет, однако интерес к этому маркеру не ослабевает и поддерживается все новыми и новыми открытиями [4, 18]. По данным ВОЗ, в структуре причин смерти болезни системы кровообращения составляют 55%, в том числе 46,9% приходится на долю ишемической болезни сердца, 37,6% – на долю цереброваскулярных болезней [8]. 25% пациентов, у которых острые кардиоваскулярные события впервые развились в возрасте до 30 лет, не выживают. К модифицируемым факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относятся: артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, бессимптомный стеноз каротидных артерий, гиперлипидемия, ожирение, неумеренное употребление соли, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, наличие хронического воспалительного процесса. К немодифицируемым факторам риска относятся: возраст, семейная предрасположенность, генетические нарушения, пол, расовая принадлежность и пр. [24].

ГГЦ являются одной из причин сокращения продолжительности жизни людей во всем мире. Потребление большого количества кофе является одним из самых мощных факторов, способствующих повышению уровня гомоцистеина в крови. У лиц, выпивающих более 6

чашек кофе в день, уровень гомоцистеина на 2–3 мкмоль/л выше, чем у не пьющих кофе [25].

Установлено, что риск развития инфаркта миокарда на фоне ГГЦ возрастает в 3–4 раза, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей – в 5–6 раз, сочетанного тромбоза артерий и вен – в 15 раз, а риск повторного тромбоза артерий увеличивается в 4–5 раз. Выраженность ГГЦ коррелирует с риском смерти в первые 5 лет с момента диагностики сердечно-сосудистого заболевания [24, 26].

Как независимый предиктор смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ГЦ по информативности соответствует С-реактивному белку, гиперхолестеринемии, курению и артериальной гипертензии. В исследовании А.П. Маслова с соавторами (2014) было установлено [12], что у пациентов с ИБС на фоне гипергомоцистеинемии Q-образующий инфаркт миокарда встречается на 13% чаще, чем у пациентов с нормогомоцистеинемией (НГЦ). В ряде исследований обсуждается вопрос частоты встречаемости осложненного и неосложненного инфаркта миокарда у пациентов с НГЦ или с ГГЦ [1, 12].

Г.Х. Ну с соавторами (2016) установили при развитии острого инфаркта миокарда значимую связь гипергомоцистеинемии с коэффициентом вариации ширины распределения эритроцитов у пациентов с ИБС [15].

В исследованиях Н.П. Митьковской с соавторами (2013) было выявлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся рецидивирующими коронарными событиями после эффективного тромболитического лечения, по сравнению с больными с неосложненным течением заболевания были выявлены более высокие значения уровня эндотелина-1 и гомоцистеина [24].

Даже минимальное повышение ГГЦ на 5 мкмоль/л, как и гиперхолестеринемия на 0,5 мкмоль/л, увеличивают риск возникновения инфаркта миокарда на 33%, а частоту атеросклеротических поражений магистральных артерий и венозных тромбозов – в 1,6–1,8 раз. Наоборот, пониженный уровень гомоцистеина способствует снижению рисков развития не только тяжелых инфарктов, инсультов и венозных тромбозов, но и частоты стенокардии у пациентов [25, 26, 27].

Роль ГГЦ в развитии атеросклеротической бляшки и эндотелиальной дисфункции. Тромбогенные свойства избыточного ГЦ прежде всего связаны с его угнетающим действием на естественные биологические антикоагулянты, выделяемые сосудистой стенкой, тромбомодулин, антитромбин III, гепарин, простагландин. При тромбозе глубоких вен уровни гомоцистеина коррелируют еще и с такими факторами коагуляции, как фибриноген, фактор Виллебранда и Д-димер [18, 26].

В новейших исследованиях ГГЦ акцент сместился в направлении изучения ключевых проатерогенных механизмов, регулирующих сосудистый тонус, дисфункцию эндотелия, обмен липидов, коагуляционные нарушения и другие изменения, в совокупности ведущие к ИБС [28]. На ранних этапах развития атеросклероза уровни гомоцистеина (ГЦ), а также провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) и других белковых факторов тесно связаны с функциональным состоянием эндотелия [27, 29, 30].

В механизмах формирования атеросклеротической бляшки, кроме того, важная роль принадлежит факторам модификации липопротеинов плазмы, гиперпродукции белков в атероме, ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса за счет активации биосинтеза матриксных металлопротеиназ и коллагена, воздействию провоспалительных и прооксидантных факторов, а также активации компонентов коагуляционного гомеостаза [26]. Специфическое участие ГЦ в развитии атеросклероза обусловлено тем, что он является сильным мутагеном для гладкомышечных клеток сосудов, что сопровождается их усиленной пролиферацией. При формировании атеромы липопротеиды низкой плотности способны образовывать комплексы с ГЦ при участии холестерина ЛПНП [2, 11, 26].

ГГЦ приводит к повышению концентраций ЛПНП и ЛПОНП, снижению продукции эндотелиального релаксирующего фактора и сульфатированных гликозаминогликанов (гепариноидов), активации сериновых протеаз. В ходе этих процессов повреждаются эндотелиоциты и эластическая мембрана [26]. Как следствие ишемизации происходит повреждение тканей, в них, помимо физиологического метаболизма липопротеинов, активируются свободнорадикальные процессы окисления различных липопероксидов [26, 27].

Также ГЦ повреждает гладкомышечные клетки сосудов, вызывая их вазоконстрикцию, и нарушает антикоагулянтные свойства эндотелиальных клеток. Гомоцистеин также вызывает нарушение перехода плазминогена в плазмин и снижение фибринолитической активности [28].

Опосредованные ГГЦ, атерогенный и тромбофилический эффекты в итоге определяют выраженность хронической эндотелиальной дисфункции. Одна из гипотез объясняет повреждение эндотелия цепью событий, начинающихся запрограммированной гибелью покоящихся эндотелиальных клеток, последующей активацией пролиферативных процессов в эндотелиальных сосудах и в конечном итоге завершающихся изменениями внутреннего слоя коронарных артерий [26, 28]. При этом перенапряжение эндотелия сосудов приводит к избыточной выработке коллагена в сосудистой стенке. У лиц пенсионного возраста установлена достоверная связь между уровнем ГЦ в кровотоке и толщиной стенки сонной артерии [11, 27, 28].

При недостатке оксида азота в эндотелиоцитах вазоконстрикция сосудов в присутствии плазменного гомоцистеина и эндотелина отражает степень повреждения миокарда [29, 31, 32].

Другие эффекты ГГЦ. Многие исследования посвящены роли гипергомоцистеинемии в формировании и развитии артериальной гипертензии [4]. Роль ГГЦ в патогенезе артериальной гипертензии сводится к снижению вазодилатации за счет оксида азота, стимуляции оксидативного стресса, увеличению продукции гладкомышечных клеток и изменению эластических свойств сосудистой стенки [6, 13, 31].

Внедрение в сосудистую стенку серосодержащих субстанций приводит к возникновению протромботических состояний [23, 32]. Под действием гомоцистеина повышается активация фактора V и протромбина [16]. Также гомоцистеин непосредственно влияет на тромбоциты путем увеличения их адгезии, агрегации и активации биосинтеза тромбоксанов [15, 29]. В развитие тромбозных осложнений в организме значительный вклад вносит связывание гомоцистеина не с альбумином, а с активированными протеиназами: α -2-макроглобулином, фибронектином, трансферритином и другими крупномолекулярными белками крови [16, 30].

ГГЦ и фолаты: взаимоотношения. Новейшие достижения в исследовании роли гомоцистеина касаются изучения эффективности различных схем и дозировок фолиевой кислоты и витаминов B₆ и B₁₂ в качестве препаратов, понижающих уровень гомоцистеина у кардиологических и неврологических пациентов [20]. В связи с большим значением коррекции гипергомоцистеинемий для предотвращения тяжелых осложнений атеросклероза различных локализаций и увеличения продолжительности жизни населения в различных регионах мира проведены клинические исследования терапии гипергомоцистеинемий различной степени выраженности усиленными дозами фолиевой кислоты, пиридоксина и кобаламина [33]. Доказана эффективность применения фолиевой кислоты как в чистом виде, так и в комбинации с другими витаминами группы B для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [20, 33, 34].

Установлено, что концентрация гомоцистеина в плазме крови обратно пропорциональна концентрации фолиевой кислоты, витамина B₆, витамина B₁₂ [9, 35]. Данные метаанализа, проведенного Lee V. et al. (2010) среди больных с высоким риском развития инсульта и сердечного приступа, подтвердили достоверное снижение у пациентов в группе старше 67 лет частоты инсультов на 18%, если они получали в качестве гомоцистеинснижающего средства фолиевую кислоту, и на 24% у пациентов – на фоне лечения препаратами фолиевой кислоты, вместе с высокими дозами витаминов группы B [20, 34, 35].

В отношении снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что фолиевая кислота в дозе 0,5–5,7 мг/сутки в комплексе с витаминами В₆ и В₁₂ способна на 25,0–50,0% уменьшить риск ишемической атаки у пациентов с коронарным синдромом независимо от исходного уровня ГЦ у них в крови [34]. При этом терапевтический эффект ГЦ на 80% определяется только уровнем фолиевой кислоты. Обнаружено, что проведение терапии витаминами В₆, В₉ и В₁₂ позволяет существенно улучшить состояние пациентов с атеросклерозом коронарных, мозговых и почечных артерий, а также лиц с повышенной активацией свертывающей системы [34, 35].

В завершение данного обзора хочется отметить, что низкий уровень гипергомоцистеинемии, поддерживаемый в крови витаминотерапией (применением витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты), отражается даже на частоте выполнения рестенозов в кардиохирургии [28, 36].

Заключение. Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается под воздействием огромного числа различных медицинских, анатомо-физиологических, психоэмоциональных, биохимических или генетических факторов. Среди метаболических факторов внимание исследователей не одно десятилетие привлекает гомоцистеин, повышенные уровни которого (гипергомоцистеинемия) свыше 15 мкмоль/л, по данным ВОЗ, считаются референтной величиной в диагностике многих заболеваний сердца и сосудов. В обзорной статье прослежен дрейф исследований гомоцистеина в кардиологии – от первых данных, связавших гипергомоцистеинемию с высоким риском возникновения сердечно-сосудистой патологии, до новейших клинических и лабораторных данных, характеризующих гомоцистеин как полифункциональный регулятор многочисленных процессов на генетическом, молекулярном, клеточном и организменном уровнях, снижающий риск развития атеросклероза, инфаркта, инсульта, стенокардии, артериального и венозного тромбозов. ГЦ оказывает как непосредственное влияние на внутреннюю выстилку артерий, снижая ее эластичность и способность сосудов к дилатации и активации агрегационной активности тромбоцитов, так и косвенное – через экспрессию ИЛ-6 или через обратно пропорциональную зависимость между уровнем гомоцистеина и содержанием пиридоксина в сыворотке крови. В механизме влияния ГЦ на биохимические процессы в эндотелии важная роль отводится угнетению образования NO, процессам образования свободных радикалов и окисления липопротеидов низкой плотности.

ГЦ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Физиологическая норма ГЦ в крови у здоровых взрослых составляет 5–15 мкмоль/л. Превышение этих цифр вдвое свидетельствует о гипергомоцистеинемии легкой степени, до 30–100 мкмоль/л указывает на выраженную ГЦ, концентрация ГЦ более 100 мкмоль/л свидетельствует о

гипергомоцистеинемии тяжелой степени. Поэтому в возрастной группе после 55 лет анализ крови на уровень ГГЦ является обязательным тестом первого уровня с целью оценки риска развития ишемической болезни сердца. При обнаружении ГГЦ проводится полноценный скрининг дополнительных факторов риска развития сосудистых осложнений. Другой не менее важной задачей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является учет региональных особенностей частоты и степени ГГЦ.

Список литературы

1. Кузьмичев Б.Ю., Полунина Е.А., Кузьмичев К.Ю., Липницкая Е.А., Аджян М.С. Исследование уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т.12, № 4. С. 44-50.
2. Чичкова М.А., Коваленко Н.В. Клинико-прогностические маркеры летального исхода острого инфаркта миокарда // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т.12, № 3. С. 96-102.
3. Peng H.Y., Man C.F., Xu J., Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality; a meta-analysis of prospective studies. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2015. Vol. 16, № 1. P. 78-86.
4. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных // Фарматека. 2007. № 14. С. 14-18.
5. Ефимов В.С., Озолия Л.А., Кашежева А.З., Макаров О.В. Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2013. 80 с.
6. Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 1. С. 9-13.
7. Гордиенко А., Барсуков А., Сердюков Д., Стариенко Е. Гипергомоцистеинемия у больных с различными формами коронарной болезни сердца // Врач. 2011. № 11. С. 43-45.
8. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистые заболевания (обзор литературы) // Наука и здравоохранение (Казахстан). 2016. №4. С. 129-144.
9. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т.7, № 3. С. 619-624.
10. Снежицкий В.А., Яцкевич Е.С., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Долгошей Т.С., Рубинский А.Ю. Гомоцистеин как прогностический маркер предсердного ремоделирования

и клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий // Клиническая медицина. 2016. № 1 (94). С. 16-22.

11. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Кулюцина Е.Р., Левашова О.А. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18, № 2. С. 25-29.

12. Маслов А.П., Баженов Л.Н., Гетман З.В., Рыжкова Н.В. Исследование плейотропного эффекта аторвастатина по влиянию на уровень гомоцистеинемии у больных, перенесших инфаркт миокарда // Медицина в Кузбассе. 2014. №S3. С. 67-71.

13. Баранова Е.Н., Большакова Е.Е. Клиническое значение гомоцистеинемии // Артериальная гипертензия. 2004. Т.10, №1. С.12-16.

14. Зотова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. № 3 (39). С. 132-144.

15. Hu G., Zhang J., Tian Y.G., Li Y.H., You L., Qiao L.J. Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute miocardial infarction. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016. Vol. 20, № 19. P. 4124-4128.

16. Медведев Д.В., Звягина В.И. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина. // Кардиологический вестник. 2017. Т. 12, № 1. С. 52-57.

17. Butz L.W., Du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decompensation of methionine with sulphuric acid. J. Biol. Chem. 1932. Vol. 99. P.135-142.

18. Trimmer E.E. Methylenetetrahydrofolate reductase: biochemical characterization and medical significance. Curr. Pharm. Des. 2013. Vol. 19, № 14. P. 2574-2593.

19. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека // Российский медицинский журнал. 2009. №4 (17). С. 224-227.

20. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеин зависимой эндотелиальной дисфункции // Гинекология. 2013. Т.15, № 3. С. 70-74.

21. Измestьев С.В. Иммуные механизмы компенсации гипергомоцистеинемии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2013. 16 с.

22. Gokay S., Ciçek D., Müderrisoğlu H. Hiperhomocysteinemia in a young woman presenting with acute miocardial infarction: Case report. Interv. Med. Appl. Sci. 2013. Vol. 5, № 1. P. 139-142.

23. Zhang S., Zhang S., Wang H., Wu W., Ye Y. Arginine methylation dysfunction increased risk of acute coronary syndrome in coronary artery disease population. *Medicine*. 2017. Vol. 96, no. 7. P. e6074.
24. Митьковская Н.П., Абельская И.С., Постоялко А.С., Тихон Д.С., Статкевич Т.В., Галицкая С.С., Балыш Е.М., Смирнова Е.С., Пискун Б.Б., Бейманов А.Э., Губарь Е.Н., Павлович О.В. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с высоким риском рецидивирующих коронарных событий // *Кардиология в Беларуси*. 2013. Т.6, № 31. С. 10-22.
25. Исакова Б.К. Гипергомоцистеинемия – фактор риска коронарной болезни сердца // *Южно-Уральский мед. журн.* 2014. №1. С. 17-22.
26. Маслов А.П., Тепляков А.Т., Кузнецова А.В. Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией // *Сибирский медицинский журнал*. 2009. № 4. С. 18-24.
27. Teixeira V.C., Lopes A.L., Macedo R.C.O., Correa C.S., Ramis T.R., Ribeiro J.L., Reischak Oliveira A. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J. Vasc. Bras*. 2014. Vol. 132. P. 108-115.
28. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017. Т. 16. № 1. С.4–15.
29. Marković B.M., Čaušević A., Brizić I., Mikulić I., Vasily M., Knezović N.J. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction. *Medicinski Glasnik*. 2018. Vol. 15, № 2. P. 101-108.
30. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Curr. Med. Chem*. 2014. Vol. 21. no. 32. P. 3662–3672.
31. Даурова М.Д., Бигаева Д.У., Гагагонова Т.М., Болиева Л.З., Овсянникова А.И. Липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10-1. С. 52–55.
32. Tyagi N., Vacek T.P., Fleming J.T., Vacek J.C., Tyagi S.C. Hiperhomocysteinemia decreases bone blood flow. *Vasc. Health Risk Manag*. 2011. P. 33-35.
33. Armitag Jane M. et al. Effects of Homocysteine-Lowering With Folic Acid Plus Vitamin B12 vs Placebo on Mortality and Major Morbidity in Myocardial Infarction Survivors: A Randomized Trial (SEARCH). *JAMA*. 2010. P. 303.
34. Lee V., Hong K.S., Chang S.C., Saver J.L. Efficacy of homocysteinelowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke*. 2010. V. 41. P. 1205-1212.

35. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Панченко Е.П. Нарушение обмена гомоцистеина как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на прогноз и возможности медикаментозной коррекции // Кардиология. 2010. № 1. С. 42-50.

36. Li Y., Zhou Y., Zhang Y., Zhang J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. BMC Cardiovascular Disorders. 2018. Vol. 18, № 1. P. 125.