



УДК 616.153.478.6-02:616.12-008:611.018.74

ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ЯК ОСНОВА РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ (огляд літератури)

*Корчинська О.О., Росток Л.М., Лях О.І., Сіткар А.Д., Лях В.І.,
Галдунова Гелена, Шлоссерова Алена*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет,
кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород*

*Пряшівський університет у місті Пряшів, кафедра акушерства
(Preshov university in Preshov, department of obstetrics).*

Вступ

Відомо, що сучасна наука зацікавлена в пошуку біохімічних маркерів, які могли б відобразити ризик розвитку та характер перебігу захворювань, а також прогнозувати результат лікування. В останні роки проводяться багато досліджень, що дало змогу виявити метаболіти, які здатні відображати наявність та перебіг різних патологічних процесів в організмі. Продукт метаболізму метіоніну – гомоцистеїн (ГЦ) є одним із них. Він привертає до себе увагу науковців різних спеціальностей.

ГЦ вперше був описаний у 1932 році, але його зв'язок з великою кількістю патологічних станів серцево-судинної системи, нервової-психічними розладами, патологією вагітності та іншими порушеннями з'явився в полі зору науковців в останні роки ХХ століття. Тоді ж з'явилися дослідження, пов'язані з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) – підвищенням рівня гомоцистеїну в крові [12, 23, 24, 34]. Але і досі немає чіткого розуміння впливу даної амінокислоти на патогенез та розвиток вищевказаних патологічних станів в організмі людини. Тому вивчення етіологічних факторів, що впливають на перебіг цих захворювань, одним з яких є ГГЦ – важливий крок до знаходження нових методів патогенетичної терапії.

Мета дослідження

Огляд літератури, опрацювання і систематизація інформації, яка міститься в наукових статтях та інших джерелах, подання сучасного підходу до розуміння етіопатогенетичних механізмів виникнення ГГЦ та її роль у перебігу різних захворювань.

Результати досліджень

ГЦ – метаболіт, який утворюється в організмі у процесі перетворення амінокислоти метіоніну в цистеїн при реметилюванні за участю ферменту метіонінсинтази. Рівень ГЦ залежить від наявності метильних груп, різноманітних речовин, зокрема вітамінів групи В, фолієвої кислоти, триметилгліцину та ін. Достатня кількість цих речовин у крові забезпечує активність метильних груп і низький рівень ГЦ [1, 5].

У плазмі крові вільний (відновлений) ГЦ присутній у невеликих кількостях (1–2%). Приблизно 20% знаходиться в окисленому стані, переважно у вигляді змішаного дисульфідного цистеїнілгомоцистеїну і гомоцистину. Близько 80% ГЦ зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном, утворюючи дисульфідний зв'язок з цистеїном [5, 41]. Утилізація гомоцистеїну в тканинах відбувається трьома основними шляхами: реметилюванням, транссульфуванням та десульфуванням.

Утворення метіоніну з ГЦ, його реметилювання відбувається за участю 5,10-метилентетрагідрофолату (5,10-МТНФ) і 5-метилентетрагідрофолату (5-МТНФ). Каталізатором реметилювання гомоцистеїну в метіонін є цитоплазматичний фермент метіонінсинтаза (MTR), робота якого здійснюється за участю метилкобаламіну, похідного вітаміну В₁₂. Метилкобаламін виконує роль проміжного переносника метильної групи при реметилюванні ГЦ в метіонін, яке забезпечує MTR. В процесі цього перетворення відбувається окислення кобаламіну і фермент MTR переходить у неактивний стан. Але функція ферменту відновлюється в процесі метилювання за участю ферменту метіонінсинтазиредуктази (MTRR). Оскільки кобаламін є акцептором метильної групи 5-МТНФ, дефіцит вітаміну В₁₂

призводить до утворення «пастки для фолату». Нездатність регенерувати метіонін веде до виснаження його запасу та викиду в кров ГЦ [7, 9]. Донором метильної групи є активована форма метіоніну – S-аденозилметіонін (SAM). Вона також використовується для метилювання ДНК, РНК, білків, фосфоліпідів. Ключову роль у синтезі метіоніну з ГЦ відіграє 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), яка відновлює 5,10-MTHF до

5-MTHF, який несе на собі метильну групу для реметилювання метіоніну з ГЦ [9, 13].

Окрім цього шляху реметилювання метіоніну з ГЦ існують ще два альтернативні. Другий шлях здійснюється в печінці – реметилювання відбувається за участю бетаїну – донора метильної групи і ферменту гомоцистеїнметилтрансферази. Третій шлях – перетворення в цистеїн через цистатіонін за участю цистатіонбетасинтази (CBS), кофактором якої є вітамін B₆.

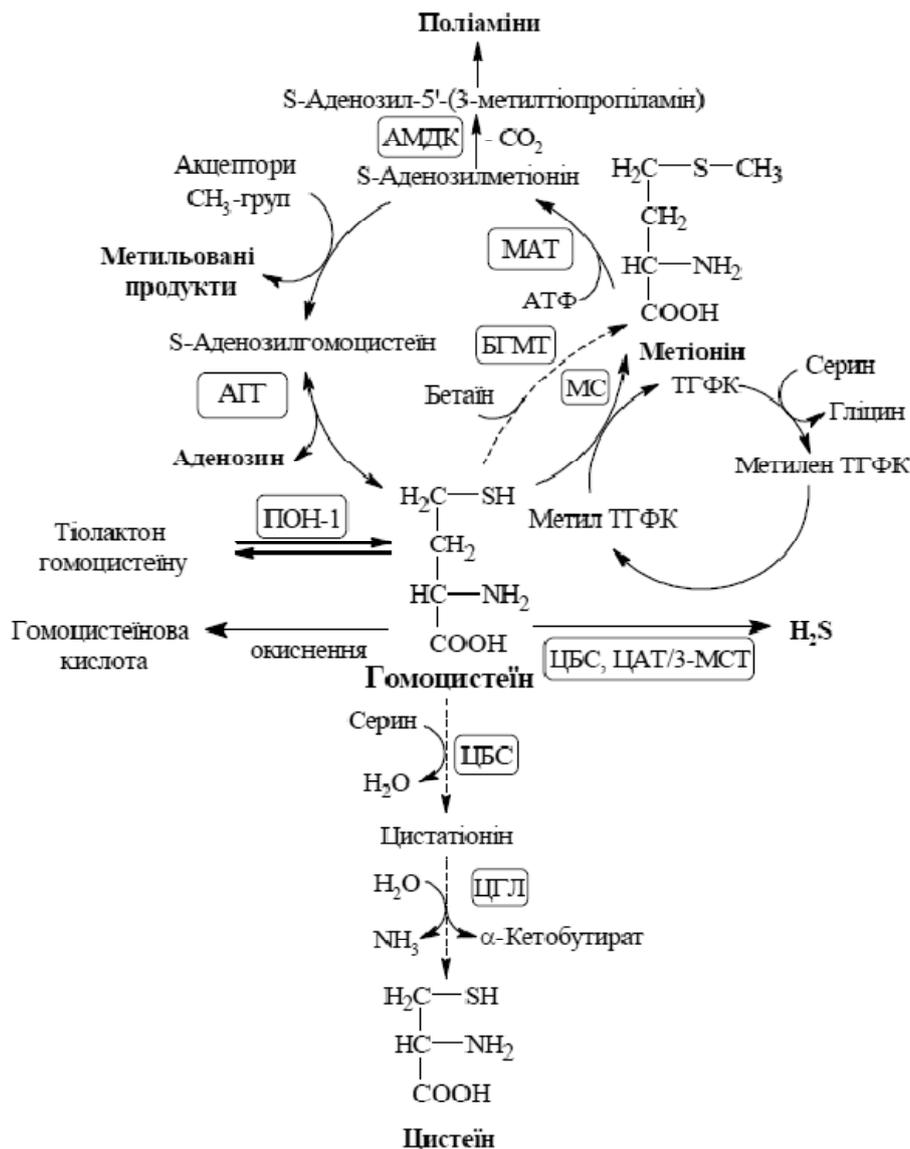


Рис. 1. Основні шляхи метаболізму гомоцистеїну.

Примітки: MS – метіонінсинтетаза;
BMT – бетаїнгомоцистеїнметилтрансфераза; MAT – метіонінаденозилтрансфераза;
AHC – S-аденозилгомоцистеїнгідролаза; AMDK – S аденозилметіоніндекарбоксилаза;
PON-1-параоксоназа 1 (тіолактоназа); ТГФК – тетрагідрофолієва кислота [19].

У 2007 році Kelly T., Williams and Kevin L. Shalinske опублікували нові уявлення про регуляцію метаболізму метильних груп і ГЦ. Автори вказують на тісний взаємозв'язок ме-

таболізму фолатів, метильних груп і ГЦ, розрив якого призводить до розвитку численних клінічно значущих порушень. Вони вважають, що підтримка в нормі гомеостазу метильних



груп і ГЦ залежить від балансу між: а) SAM (SAM)-залежним трансметилуванням, яке утилізує метильні групи і продукує гомоцистеїн; б) зворотним реметилуванням ГЦ в метіонін за допомогою фолат-залежних і незалежних механізмів; в) катаболізмом ГЦ шляхом транссульфатуванням.

Нині метаболісти всього світу дійшли висновку, що обмін фолатів, метильних груп і ГЦ можна вважати важливими метаболічними шляхами, які потрібні для оптимального стану здоров'я. Різні харчові, гормональні та генетичні чинники можуть впливати на зв'язок цих метаболічних ланцюгів. Результатом такого впливу є розвиток патологічних станів, які відносяться до поширених захворювань людини, кардіоваскулярні, онкологічні, нейродегенеративні, а також природжені вади розвитку.

Вищевказаний взаємозв'язок обґрунтований багатьма дослідниками [2, 3, 4]. Так, встановлено, що SAM є універсальним донором метильних груп для метилтрансфераз. Метилтрансферази впливають на метилування нуклеїнових кислот, ліпідів і протеїнів. Дія SAM-залежних метилтрансфераз продукується S-аденозилгомоцистеїном (SAH), який у подальшому перетворюється на ГЦ під дією SAH-гідролази. ГЦ може реметилуватися в метіонін. Відбувається це за участю як фолат-залежних, так і фолат-незалежних механізмів. Для того, щоб відбулося фолат-залежне реметилування, V_{12} -залежний фермент – MTR повинен утилізувати метильну групу з 5-MTHF. Фолат-залежне реметилування ГЦ здійснюється за допомогою бетаїногмоцистеїн-S-метилтрансферази (BHMT), яка каталізує цей процес, використовуючи бетаїн. Бетаїн – донор метильних груп, який утворюється при окисненні холіну. SAM-залежне трансметилування відбувається у всіх тканинах. Трансметилування і транссульфатування за участю BHMT є тканиннспецифічним, оскільки здійснюється переважно в печінці і нирках. Подібні реакції відбуваються за допомогою множинних метилтрансфераз: гуаніноацетатметилтрансфераза (GAMT), фосфатидилетаноламін-N-метилтрансфераза (PEMT), гліцин-N-метилтрансфераза (GNMT). GAMT і PEMT є найбільшими споживачами метильних груп, які вони одержують з SAM. GAMT дуже важлива при продукції креатиніну, PEMT – при утворенні фосфатидилхоліну. Фолат-залежне реметилування ГЦ за участю

бетаїну в результаті впливає на метаболізм метильних груп і ГЦ. BHMT використовує метильну групу, жертвуючи бетаїном для реметилування ГЦ в метіонін, який може потім бути відновленим в SAM. BHMT відіграє регуляторну роль у гомеостазі ГЦ. Показано, що печінкова BHMT-активність і/або мРНК експресія підвищена у діабетичних щурів і при лікуванні глюкокортикоїдами. Посилення функції BHMT сприяють збільшенню реметилування ГЦ, призводячи до пониження його плазмових рівнів. Експериментально доведено, що у вищевказаному випадку, BHMT є ключовим модулятором [10]. Трансульфатування призводить до необоротного катаболізму ГЦ.

Виходячи з отриманих даних, метаболізм фолатів, метильних груп і ГЦ включає широкий ряд функцій, у тому числі синтез і метаболізм численних біологічних з'єднань, епігенетичне регулювання генної експресії.

Враховуючи наведені дані, можна припустити, що дефект роботи метильних груп – головних модифікаторів геному – несе за собою довгий ланцюг генетичних подій, які призводять до багаточисельних порушень в організмі людини. Як свідчить А.М. Вайсерман (2011), якщо умови, в яких відбувається розвиток організму, і ті, в котрих він живе протягом життя, не збігаються, це може призвести до виникнення різних патологічних відхилень. Автор називає їх епігенетичними хворобами адаптації. Прикладом подібних патологічних проявів, на думку автора, є висока схильність до ожиріння і діабету II типу у людей, які проходили свій антенатальний розвиток на тлі голоду. Подібний процес спостерігається у сучасній популяції. Багато факторів (війни, голод та ін.), вплинули на функцію адаптивних генів ферментів фолатного циклу, універсальним біологічним продуктом і донором якого є метіонін. Популяція вижила за рахунок адаптивних поліморфних варіантів генів ферментів MTHFR, MTRR, MTR. Зі зміною умов життя, підвищенням білкового навантаження на тлі дії тригерів (суперстресів, харчування, паління, інфекцій, травм та ін.) адаптивні гени набули якості генів схильності до різних форм спадкової патології [13].

В харчових продуктах ГЦ міститься в надзвичайно низьких кількостях, тому нормальний рівень цієї амінокислоти в плазмі крові забезпечується метіоніном [6, 16]. У плазмі крові людини гомоцистеїн знаходиться

ся переважно (70-80%) у протеїнів'язаній формі, дещо менша кількість (20-30%) циркулює у вигляді гомоцистину та змішаного

дисульфїду-гомоцистеїнілцистеїну; близько 1% знаходиться у вільній формі, а менше 0,3% – у формі тіолактону гомоцистеїну [31].



Рис. 2. Структурні формули різних форм гомоцистеїну в плазмі крові [19].

Тканини живих організмів відрізняються за вмістом ГЦ. У щурів та мишей найвищий рівень загального ГЦ зареєстрований у печінці (3–4 нмоль/г тканини), менший – у нирках, легенях та серці (1–2 нмоль/г тканини). В мозку вміст ГЦ є найменшим і становить у середньому $0,76 \pm 0,07$ нмоль/г тканини [43].

Фізіологічний вміст ГЦ в крові людини – 5–15 мкмоль/л. Щодо рівнів його підвищення: легкий ступінь – 16–30 мкмоль/л; середній ступінь – 31–100 мкмоль/л; важкий ступінь – більше 100 мкмоль/л.

Фактори, що впливають на рівень ГЦ у крові [32, 33, 39, 40, 42]:

1. Вік. Упродовж життя середній рівень ГЦ збільшується на 3-5 мкмоль/л, що пов'язано з погіршенням функції нирок та інших фізіологічних реакцій, які впливають на обмінні процеси.

2. Стать. У віці 40–42 роки в чоловіків і жінок різниця в концентрації ГЦ – 2 мкмоль/л (середні значення – 11 та 9 мкмоль/л відповідно) – обумовлена більшою м'язовою масою у чоловіків (формується остання – утворюється креатин, креатинін, а це призводить до підвищення рівня ГЦ). Це також може бути наслідком дії статевих гормонів, що підтверджено в дослідженні чоловіків і жінок-транссексуалів – виявлена достовірно негативна кореляція між концентраціями естрадіолу та ГЦ. У жінок до менопаузи ризик розвитку серцево-судинних захворювань менший.

3. Підвищення надходження метіоніну з їжею. Додаткове призначення його при ва-

гітності в таблетках варто проводити обережно.

4. Вітамінодефіцитні стани, зокрема при мальабсорбції, що спричиняється захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Це пояснює вищу частоту судинних ускладнень при наявності хронічних захворювань ШКТ та те, що при V_{12} -дефіциті частою причиною смерті є не анемія, а інсульти та інфаркти.

5. Споживання значної кількості кави. В результаті проведеного дослідження 16 тис. чоловік встановлено, що серед чоловіків 40-42 років, які вживають більше ніж 6 чашок кави на день, концентрація ГЦ в крові на 19%, а у жінок – на 28% вища ніж у тих, які каву не вживають.

6. Куріння. Куріння викликає зниження у крові вітамінів B_6 , V_{12} за рахунок дії ціанідів, що містяться в димі цигарок, на їх метаболізм.

7. Сидячий спосіб життя. Помірні фізичні навантаження сприяють зниженню рівня ГЦ при ГГЦ.

8. Споживання алкоголю. Незначна його кількість може знижувати рівень ГЦ, велика ж – збільшувати. У людей, які хворіють на хронічний алкоголізм, вміст ГЦ у плазмі майже вдвічі вищий ніж у тих, хто не зловживає. Це пов'язано з тим, що в них значно знижений вміст вітаміну B_6 у плазмі та фолатів у еритроцитах, крім того етанол інгібує активність метіонінсинтетази в печінці.

9. Прийом низки ліків. Механізм їхньої дії – вплив на дію вітамінів, на продукцію ГЦ, на функцію нирок, рівень гормонів:



- метотрексат – антагоніст V_9 ;
- протисудомні препарати (фенітоїн), які спустошують запаси V_9 в печінці;
- закис азоту – при наркозі і знеболенні, інактивує V_{12} ;
- метформін – лікування цукрового діабету;
- антагоністи H_2 -рецепторів – впливають на всмоктування V_{12} ;
- гормональні контрацептиви.

10. Супутні захворювання – ниркова недостатність, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріаз, лейкози.

11. Спадкова схильність – найбільш вивченим є дефект ферменту 5,10-метилен-ТГФ-редуктази (МТНФ).

Патогенез ускладнень [15, 16]:

1. Оксидативний стрес. Експериментальні дані свідчать, що продукти автоокислення ГЦ (гомоцистин, змішані дисульфіді гомоцистеїну і гомоцистеїн-тіолактону), яке відбувається з утворенням активних форм кисню, індукують формування атеросклеротичної бляшки шляхом пошкодження ендотелію і стимуляції проліферації гладком'язових судин медії. Вільні радикали спричиняють утворення окислених ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що накопичуються в пінистих клітинах, спричиняють оксидативний стрес. Це в свою чергу ініціює каскад запальних реакцій, що викликані порушенням регуляції NF- κ B (нуклеарний фактор транскрипції). Прооксидантна активність ГЦ забезпечується завдяки наявності SH-груп. Продукція NO ендотеліоцитами теж порушується за рахунок перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – знижується активність ферменту NO-синтетази, а також прямої його деградації. ГЦ знижує експресію глутатіонпероксидази ендотеліоцитами, що ще більше посилює ПОЛ. В результаті судини втрачають еластичність, знижується їх здатність до дилатації, що значною мірою обумовлено дисфункцією ендотелію.

2. Вплив на ліпідний обмін. Н. Li et al. (2002) в дослідженні, проведеному на культурі клітин ендотелію людини, отримали докази того, що ГЦ стимулює експресію гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази – ключового ферменту синтезу холестерину (існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та холестерином).

3. Гіперкоагуляція. ГЦ активує адгезію та агрегацію тромбоцитів, підвищує активність V, XII факторів згортання крові, знижує активність антитромбіну, тромбодулін-залежної

активації протеїнів C і S, що володіють антикоагуляційними властивостями, знижує зв'язування аннексину – тканинного активатора плазміногену з ендотеліоцитами, також знижується синтез простагліцину (антагоніст тромбоксану A_2 , посилює дію гепарину).

Все вищевказане має несприятливий вплив на механізми регуляції судинного тону, обміну ліпідів, коагуляційного каскаду і веде до створення умов для розвитку і прогресування атеросклерозу, підвищеного тромбоутворення, а вже це, в свою чергу, спричиняє виникненню нижчевказаних патологічних станів:

1. Акушерські ускладнення [5, 8, 11, 17, 20, 38]. Мікротромбоутворення призводить до порушення маткового і фетоплацентарного кровообігу, що може бути причиною безпліддя і невиношування вагітності, в зв'язку з чим визначення рівня ГЦ актуально в акушерській практиці для прогнозування можливих ускладнень під час вагітності та пологів. Зміна рівня ГЦ може бути пов'язана з нестачею фолатів, які надають множинні ефекти на внутрішньоутробний розвиток плода. На більш пізніх термінах вагітності ГЦ є причиною розвитку хронічної фетоплацентарної недостатності, дистресу плода, і як наслідок – затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Зважаючи на ці обставини рекомендується перевіряти рівень ГЦ у вагітних із попередніми акушерськими ускладненнями або тих, хто має родичів, у яких були інсульти, інфаркти і тромбози в ранньому віці.

2. Нервово-психічні розлади і цереброваскулярні захворювання. Є чимало наукового матеріалу, що вказує на зв'язок між збільшенням вмісту ГЦ і порушеннями когнітивної функції та психічними розладами. Підвищення рівня ГЦ в крові до 14,5 мкмоль/л призводить до двократного збільшення ризику виникнення хвороби Альцгеймера у віці понад 60 років. Показано, що збільшення концентрації ГЦ в крові прямо корелює з когнітивними розладами в осіб похилого віку [27, 28]. У ході досліджень [14] помічено достовірне зростання рівнів плазмового ГЦ залежно від ступеня тяжкості інсульту порівняно з показниками осіб контрольної групи. Так, у 14,1% пацієнтів з інсультом легкого ступеня тяжкості рівень ГЦ склав $10,8 \pm 0,12$ мкмоль/л, у 45,8% пацієнтів із інсультом середнього ступеня тяжкості – $15,9 \pm 0,32$ мкмоль/л. У 40% пацієнтів із тяжким інсультом показники ГЦ були найсуттєвіші і зростали практично вдвічі порівняно з групою контролю та становили $19,5 \pm 0,5$ мкмоль/л [30, 26, 30].



3. Тромботичні ускладнення та серцево-судинні захворювання. Дослідженнями протягом останніх 15 років встановлено, що ГЦ є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) – інфаркту міокарда, інсульту, венозної тромбоемболії та атеросклерозу [5, 35, 36]. Вважають, що ГГЦ – більш інформативний показник розвитку хвороб серцево-судинної системи, ніж холестерин [37]. ГЦ пошкоджує стінки судин, роблячи їх поверхню пухкою. На пошкоджену поверхню осідають холестерин і кальцій, утворюючи атеросклеротичної бляшки. ГГЦ підсилює тромбоутворення. Підвищення рівня ГЦ крові на 5 мкмоль/л призводить до збільшення ризику атеросклеротичного ураження судин на 80% у жінок і на 60% у чоловіків. Гальмуючи роботу системи протизсідання, гомоцистеїнемія є однією з ланок патогенезу ранньої тромбоваскулярної хвороби, при її наявності збільшується ризик розвитку тромбозів і глибоких вен. Особливого ризику піддаються хворі на цукровий діабет. Показано, що при збільшенні рівня ГЦ в плазмі на 2,5 мкмоль/л ризик інфаркту міокарда зростає на 10%, а ризик інсульту – на 20% [44]. Підвищений рівень ГЦ є серйозним предиктором смертності людей з попередніми ССЗ або виявленими іншими факторами ризику [29]. ГГЦ, гіперцистеїнемія та пов'язаний з цими синдромами дефіцит H_2S в плазмі крові є вагомим метаболічним патерном формування тромбофілії. Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення шляхів інтеграції порушень обміну H_2S у патогенез чисельних патологічних станів, асоційованих з ураженнями судин і тромбозами [18]. Механізмами впливу гомоцистеїнемії на судини можуть бути пошкодження під дією окисного стресу, порушення виділення NO , змі-

ни гомеостазу та активації запальних шляхів. Можливий і варіант, що високі рівні ГЦ є тільки маркером ССЗ, тобто зв'язок між ними опосередкований іншими факторами (порушенням функції нирок, дефіцитом фолатів, вітамінів B_{12} та B_6), які впливають як на рівень ГЦ, так і на розвиток судинних захворювань. ГГЦ часто трапляється серед пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (коли функції нирок знижені, але не настільки, щоб була необхідна замісна терапія) і спостерігається майже завжди на кінцевій стадії ниркових захворювань [21]. Цей факт особливо важливий для частини пацієнтів, у яких є серцево-судинна недостатність: ризик летального результату у них підвищується в 30 разів у порівнянні з основною групою пацієнтів. При нирковій недостатності рівні ГЦ зростають, більшість пацієнтів на діалізі (> 85%) демонструють помірний ступінь ГГЦ. Кліренс креатиніну, що визначає наявність ниркової недостатності, корелює з рівнем плазмового ГЦ. Дослідження, проведені на здорових людях і хворих на діабет, підтвердили зворотний взаємозв'язок між рівнем ГЦ і функцією нирок, а також роль креатиніну як маркера ниркової недостатності [22].

Висновки

Гіпергомоцистеїнемія – важливий чинник у розвитку захворювань, пов'язаних з ушкодженням ендотелію та всіх наслідків, які випливають з подальшого каскаду патологічних реакцій. Проведення скринінгових діагностичних тестів на визначення гомоцистеїну в крові, заходи, спрямовані на зниження його рівня, здатні знизити ризик виникнення багатьох патологічних станів, зокрема тромбоемболій, цереброваскулярних та серцево-судинних захворювань, спонтанних абортів.

Резюме. Проведено аналіз 44 джерел інформації вітчизняної та зарубіжної літератури на тему етіопатогенезу гіпергомоцистеїнемії, причинних факторів, значення у виникненні різних захворювань, що є важливою медико-соціальною проблемою.

Ключові слова: гомоцистеїн, метіонін, гіпергомоцистеїнемія, донори метильних груп, патологія кровообігу, ендотеліальна дисфункція.

Hyperhomocysteinemia as a basis of pathologic states (literature review)

Korchynska O.O., Rostoka L.M., Liakh O.I., Sitkar A.D., Liakh V.I., Galdunova Helena, Schlosserova Alena

Summary. Conducted research of the 44 information's sources of national and foreign literature on etiopathogenesis of hyperhomocysteinemia, causal factors important in the occurrence of the different diseases, this is an important medical and social problem.

Key words: homocystein, methionine, hyperhomocysteinemia, donor of methyl groups, pathology of blood circulation, endothelial dysfunction.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Біохімічні показники в нормі і при патології: довідник для студ. вищих мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Д.П. Бойків [та ін.]; ред. О.Я. Склярів. – К. : Медицина, 2007. – 318 с.: табл. – Бібліогр.: С. 315–318.
2. Ванюшин Б. Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика / Б.Ф. Ванюшин // Генетика. – 2006. – Т. 42, № 9. – С. 1186–1199.
3. Роль метилирования ДНК и посттрансляционных модификаций гистонов в организации и поддержании структуры гетерохроматиновых доменов (хромоцентров) / С.А. Голышев, П.Н. Вихрева, Е.В. Шеваль [и др.] // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 11. – С. 972–982.
4. Вивчення впливу поліморфізмів МТДНК та поліморфних варіантів генів С677Т МТНFR, А66G МTRR на клінічні прояви мітохондріальних дисфункцій : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.15 / Ю. Б. Гречанина; Одес. нац. мед. ун-т. – О., 2012. – 45 с.
5. Гараева С.Н. Аминокислоты в живом организме / С.Н. Гараева, Г.В. Редкозубова, Г.В. Постолати. – Кишинев: Акад. наук Молдовы, Ин-т физиологии и санокреатологии, 2009. – 552 с.
6. Гіпергомоцистеїнемія: медико-соціальні та фармакологічні аспекти / Н. Заїчко, М. Луцюк, Г. Григор'єва [та ін.] // Фармацевтичний кур'єр. – 2012. – № 9. – С. 30–35.
7. Гречанина Е. Я. Сравнительная характеристика частот аллелей С677Т МТНFR, А66G МTRR генов системы фолатного цикла и ВПР ЦНС / Е.Я. Гречанина, В.А. Гусар, Ю.Б. Гречанина // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2009. – № 27/28. – С. 4.
8. Гродницкая Е. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложненной беременности / Е.Гродницкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 20–24.
9. Клініка та генетика спадкових захворювань, що супроводжуються шлунково-кишковими та загальними абдомінальними симптомами: монографія / О.Я. Гречанина, Р.В. Богатирьова, О.М. Біловол, О.В. Бугайова, А.А. Булавина, О.В. Васильєва, Ю.Б. Гречанина, В.А. Гусар, А.О. Глухова, О.П. Здибська, Т.А. Майборода, Л.В. Молодан, І.В. Новікова, Л.С. Озерова. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 216 с.
10. Коряков Д. Е. Модификации гистонов и регуляция работы хроматина / Д.Е. Коряков // Генетика. – 2006. – Т. 42, № 9. – С. 1170–1185.
11. Марічереда В.Г. Роль спадкових факторів в етіології гіпергомоцистеїнемії у вагітних із пре-еклампсією/ В.Г. Марічереда // Досягнення біології та медицини. – 2011. – № 7\1 (17). – С. 30–33.
12. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 4.
13. Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот / Е.Я. Гречанина, Р. Маталон, Ю.Б. Гречанина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 6. – С. 57–65.
14. Михалойко О.Я. Концентраційні зміни плазмового ГЦ при гострому ішемічному інсульті. – 2016.
15. Пентюк Н.А. Метаболические предикторы фиброза печени у больных хроническими гепатитами / Н.А. Пентюк // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 134–138.
16. Патогенетические аспекты гипергомоцистеинемии и перспективы создания лекарственных средств для лечения патологии, ассоциированной с нарушениями обмена гомоцистеина / О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, Н.В. Заичко [и др.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2008. – № 10. – С. 297–303.
17. Проблемні питання гіпергомоцистеїнемії в акушерстві і гінекології / О.О. Корчинська, І.І. Хаща, Р.М. Міцода, Г.В. Ігнат. – Ужгород: Поліграфцентр «Ліра», 2011. – 40 с.
18. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та гідрогенсульфіду в плазмі крові пацієнтів з тромбозами глибоких вен нижніх кінцівок: зв'язок з поліморфізмом С677Т в гені метилентетрагідрофолатредуктази/Н.В. Заїчко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 4.
19. Роль системи гідрогенсульфіду в механізмах ураження мозку за умов гіпергомоцистеїнемії: автореферат дис. ... канд. мед. наук / П.О. Юрченко. – Вінниця: Вінницький нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова, 2016. – 20 с.
20. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data / L.M. Asike, L. Duley, D.J. Henderson Smart [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 26, № 369(9575). – P. 1791–1798.
21. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J. Am.Soc. Nephrol. – 1999. – Vol. 10. – P. 891–900.



22. Bostom A.G., Kronenberg F., Schwenger V. et al. Proteinuria and total plasma homocysteine levels in chronic renal disease patients with a normal range serum creatinine: Critical impact of true GFR. *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol.11. – P. 305–310.
23. Ciaccio M., Bivona G., Bellia C. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction *Therap. and Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 219–224.
24. Daly S., Cotter A., Molloy A.E., Scott J. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy. *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 190–200.
25. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders / M. Petras, Z. Tatarkova, M. Kovalska [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 15–23.
26. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males / T. Okura, K. Miyoshi, J. Irita [et al.] // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 5663.
27. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer disease, impairs apolipoprotein E3 function / H. Minagawa, A. Watanabe, H. Akatsu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 49. – P. 38382–38388.
28. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke / H.M. Kwon, Y.S. Lee, H.J. Bae, D.W. Kang // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 3. – P. 871–873.
29. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2015–2022.
30. Hydrogen-rich saline improves survival and neurological outcome after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in rats/ T.T. Huo, Y. Zeng, X.N. Liu [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 119, № 2. – P. 368–380.
31. Jakubowski H. Pathophysiological Consequences of Homocysteine Excess / H. Jakubowski // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136. – P. 1741–1749.
32. Kidd P.M. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Altern. Med. Rev.* – 2008. – Vol. 13. – P. 85–115.
33. Konig D., Bisse E., Deibert P. et al. Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B12. *Ann. Nutr. Metab.* – 2003. – Vol.47. – P. 114–118.
34. Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor *Clev. Clin. J. Med.* – 2004. – Vol. 71. – P. 729–734.
35. Moat S.J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 345–348.
36. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population—results from the HUNT 2 study. *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 141. – P. 529–535.
37. Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat. *Clin. Biochem. Rev.* – 2008. – Vol. 29. – P. 27–30.
38. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the full-PIERS model / P. Dadeiszen, B. Payne, J. Li [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377(9761). – P. 219–227.
39. Real J.T., Merchante A., Gomez J.L. et al. Effects of maraphon running on plasma total homocysteine concentration. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 15. – P. 134–137.
40. Schafer J.H., Glass T.A., Bolla K.I. et al. Homocysteine and Cognitive Function in a Population-based Study of Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 381–388.
41. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. Betaine-homocysteine s-methyltransferase-2 is an s-methylmethionine-homocysteine methyltransferase. *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 8939–8945.
42. Tolmunen T., Hintikka J., Voutilainen S. et al. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P. 1574–1578.
43. Ueland P.M. Homocysteine in tissues of the mouse and rat / P.M. Ueland, S. Helland, O.J. Broch, J.S. Schanche // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259, № 4. – P. 2360–2364.
44. Virtanen J.K., Voutilainen S., Alfthan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study. *J. Intl. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P. 255–262.