

УДК 547.466+616-092+616.153.478.6+618.2/3+616.16-005.6+577.164.16/17
DOI: 10.56871/1453.2022.70.70.007

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

© Андрей Глебович Васильев, Ксения Владимировна Морозова, Татьяна Викторовна Брус, Михаил Маркович Забежинский, Алефтина Алексеевна Кравцова, Лев Дмитриевич Балашов, Анна Валентиновна Васильева, Сарнг Саналович Пюрвеев, Анна Николаевна Косова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Татьяна Викторовна Брус — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: bant.90@mail.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. На сегодняшний день имеется большое количество публикаций о гипергомоцистеинемии (Ггц) и роли повышенных концентраций гомоцистеина (Гц) в патологии. Повышенный уровень Гц в плазме крови является фактором риска развития ряда патологических расстройств. В настоящем обзоре основное внимание уделяется роли Ггц у различных групп населения, особенно в условиях риска (беременность, младенчество, старость), а также его значимости в качестве маркера и этиологического фактора заболеваний в этих возрастных группах. Во время беременности уровни Гц были исследованы в связи с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, таких как малый размер для гестационного возраста при рождении, преэклампсия, повторные аборт, низкий вес при рождении или ограничение внутриутробного роста. В педиатрических популяциях уровни Гц важны не только для сердечно-сосудистых, почечных заболеваний и ожирения. Наиболее интересные данные касаются изучения повышенных уровней Гц при расстройствах аутистического спектра, синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Наконец, важное внимание уделяется основным патологиям пожилых людей (сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, остеопороз). На метаболизм Гц влияют витамины группы В, которые и были предложены в качестве методов коррекции для снижения уровня Гц. Однако клинические исследования не пришли к единому мнению об эффективности витаминных добавок в отношении снижения уровня Гц и улучшения патологического состояния, особенно у пожилых пациентов с явными патологиями. Следует подчеркнуть важность новых экспериментальных проектов, ориентированных на индивидуальную изменчивость в патогенезе Ггц.

Ключевые слова: гомоцистеин; беременность; гипергомоцистеинемия; тромбоз; витамин В₁₂; фолиевая кислота.

THE ROLE OF HOMOCYSTEIN METABOLIC DISORDERS IN PATHOLOGICAL PROCESSES

© Andrey G. Vasiliev, Kseniya V. Morozova, Tatyana V. Brus, Mikhail M. Zabezhinskij, Alefina A. Kravcova, Lev D. Balashov, Anna V. Vasilieva, Sarng S. Pyurveev, Anna N. Kosova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Tatiana V. Brus — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunopathology. E-mail: bant.90@mail.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. To date, there is a large number of publications on hyperhomocysteinemia (HHcy) and the role of elevated homocysteine concentrations (Hcy) in pathology. Increased level of Hcy in blood plasma is a risk factor for the development of a number of pathological disorders. This review focuses on the role of Hcy in various population groups, especially in risk conditions (pregnancy, infancy, old age), as well as its significance as a marker and etiological factor of diseases in these age groups. During pregnancy, Hcy levels have been investigated in connection with an increased risk of

adverse pregnancy outcomes, such as small size for gestational age at birth, preeclampsia, repeated abortions, low birth weight or restriction of intrauterine growth. In pediatric populations, Hcy levels are important not only for cardiovascular diseases, obesity and kidney diseases, but the most interesting data relate to the study of elevated Hcy levels in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder. Finally, the main attention is paid to the main pathologies of the elderly (cardiovascular and neurodegenerative diseases, osteoporosis). The metabolism of Hcy is influenced by B vitamins, and have been proposed as correction methods to reduce the level of Hcy. However, clinical studies have not come to a consensus on the effectiveness of vitamin supplements in reducing the level of Hcy and improving the pathological condition, especially in elderly patients with obvious pathologies. It should be emphasized the importance of new experimental projects focused on intra-individual variability as a supplement to typical experimental projects and the study of interactions between various factors in the pathogenesis of Hcy.

Key words: homocysteine; pregnancy; hyperhomocysteinemia; thrombosis; vitamin B₁₂; folic acid.

Гомоцистеин (Гц) — это небелковая тиолсодержащая аминокислота, эндогенно высвобождаемая в качестве побочного продукта реакций трансметилирования метионина. Гц является промежуточным продуктом при метаболизме аминокислот метионина и цистеина. Гипергомоцистеинемия (Ггц) используется как прогностический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессирования инсульта, скрининга врожденных ошибок метаболизма метионина, а также может указывать на дефицит витаминов группы В. Две органические системы, в которых Гц оказывает наиболее вредное воздействие, — это сердечно-сосудистая и нервная системы. В плазме 99% Гц связывается с белками, включая цистеин и цистеинилглицин по дисульфидным связям, и только 1% находится в свободной восстановленной форме. Нормальный уровень Гц колеблется от 5 до 15 мкмоль/л, в то время как слегка повышенный уровень составляет от 15 до 30 мкмоль/л, умеренный — от 30 до 100 мкмоль/л, а значение более 100 мкмоль/л классифицируется как тяжелая Ггц. Уровень Гц может быть повышен за счет дефектного метаболизма метионина, обусловленного генетическими дефектами транскрипции ферментов, ответственных за метаболизм Гц, или дефицитом кофакторов, участвующих в этих путях, таких как витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота. Влияние Ггц на здоровье человека было впервые описано в середине XX века Килмером С. Маккалли. С тех пор многие эпидемиологические отчеты указывали, что Ггц ассоциируется с несколькими клиническими состояниями, в то время как контролируемый уровень Гц в группе высокого риска ассоциируется с улучшением физического и психического здоровья. Он рассматривается Американской ассоциацией сердца как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также инсульта и инфаркта миокарда. Он индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, включает экспрессию молекул адгезии, адгезию лейкоцитов, окислительный стресс и снижение биодоступности оксида азота как у человека, так и у экспериментальных животных. В состоянии Ггц активируется NFκB — транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию различных генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. Кроме того, наблюдалось заметное увеличение провоспа-

лительных цитокинов и снижение регуляции противовоспалительных цитокинов. У пациентов с Ггц подтверждающие данные свидетельствуют о том, что развитие Гц-ассоциированных сосудистых заболеваний может быть предотвращено поддержанием нормального уровня Гц. Однако, несмотря на снижение уровня Ггц, клиническая картина патофизиологических состояний, вызванных повышенным уровнем Гц, может быть необратимой при определенных состояниях.

Эпидемиологические исследования установили, что повышенный уровень Гц (важного промежуточного звена в метаболизме фолата, витамина В₁₂ и одного углерода) связан с плохим здоровьем, включая болезни сердца и мозга. Более ранние исследования показали, что у пациентов с тяжелой Ггц, впервые выявленной в 1960-х годах, наблюдаются неврологические и сердечно-сосудистые нарушения, а также преждевременная смерть из-за сосудистых осложнений. Хотя Гц считается небелковой аминокислотой, исследования за последние 2 десятилетия привели к открытию связанного с белком метаболизма Гц и механизмов, с помощью которых Гц может стать компонентом белков. Гц-содержащие белки теряют свою биологическую функцию и приобретают цитотоксические, провоспалительные, проатеротромботические и проневропатические свойства, что может объяснять различные фенотипы заболевания, связанные с Гц [18, 44].

Выявлена связь между Ггц и воспалением как у человека, так и на экспериментальных моделях. Патогенные уровни циркулирующего Гц вовлечены в индукцию воспалительных детерминант, включая экспрессию молекул клеточной адгезии, адгезию лейкоцитов, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и снижение биодоступности оксида азота. Кроме того, высокие уровни Гц были обнаружены при различных воспалительных заболеваниях, таких как воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и псориаз. Ггц также сообщалось о клинических расстройствах, связанных с воспалительными состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и хронические заболевания почек. Устранение Ггц или уменьшение воспаления является перспективным вмешательством для смягчения повреждений, при старческих заболеваниях, таких как диабетическая

ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация и болезнь Альцгеймера [5, 29]. В последние годы было также показано, что повышенный уровень Гц в плазме крови тесно связан с риском развития рака. Обсуждаются также будущие клинические перспективы [7, 8, 13].

Используя Гц в качестве биомаркера, мы можем предотвращать и диагностировать многие заболевания. Гц связана с различными сосудистыми заболеваниями, такими как ишемический инсульт, неврологические расстройства, диабет, рак легких и колоректальный рак, заболевания, связанные с дисфункцией почек, и витилиго.

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА

Гц метаболизируется в почках и печени, тогда как в поджелудочной железе и тонком кишечнике происходит его транссульфурация. В организме человека почти 3% Гц свободно циркулируют, остальная часть присутствует в связанной форме с другими молекулами или в дисульфидной форме. Общий Гц плазмы — это сумма циркулирующих молекул Гц либо в восстановленной, либо в окисленной форме. Большая часть Гц (около 98–99%) в своей дисульфидной форме быстро окисляется, реагируя с другими молекулами, содержащими свободную тиольную группу, такую как альбумин (белоксодержащий свободный цистеин), а оставшаяся существует в восстановленной форме. Циркуляция Гц в нашем организме регулируется путями транссульфурации и реметилирования, а также реабсорбцией в почках.

Помимо синтеза белка, цистеин используется в синтезе глутатиона, важного клеточного антиоксиданта. В противном случае окисление атома серы цистеина в сульфат в дальнейшем происходит через ряд ферментативных реакций, и большая его часть выводится в виде неорганического сульфата с мочой. Альтернативно, Гц реметилируется до метионина либо 5-метилтетрагидрофолатом, либо бетаином в качестве донора метила. В первом случае метилкобаламинсодержащая метионинсинтаза катализирует перенос метила из 5-метилтетрагидрофолата в Гц и образует метионин и тетрагидрофолат. Эта реакция, которая происходит почти во всех клетках, включает образование связанного с ферментом метилкобаламина. На этом этапе метаболизм Гц биохимически связан с внутриклеточным метаболизмом фолиевой кислоты. Бетаинзависимое реметилирование перерабатывает Гц в метионин с помощью нефолатных метильных доноров и фермента бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы. Она экспрессируется главным образом в печени и почках и использует бетаин (триметилглицин) в качестве донора метила.

Внутриклеточная концентрация Гц находится под жестким контролем. Как уже упоминалось, накопление Гц потенциально может нарушить жизненно важные реакции трансметилирования. Оптимальная концентрация Гц в клетках поддерживается или восстанавливается путем фолат-зависимого реметилирования. Исключение составляют клетки печени и почек, которые также могут полагаться на фолатнезависимые

пути реметилирования и транссульфурации. Кроме того, клетки также могут экспортировать Гц для поддержания его оптимального внутриклеточного уровня. Однако механизмы, регулирующие экспорт Гц, до конца не изучены. Тем не менее был предложен механизм, включающий удаление восстановленной формы Гц (со свободной тиоловой группой) во внеклеточный компартмент. Отдельный механизм, по-видимому, отвечает за импорт окисленных дисульфидных форм Гц в клетки (рис. 1). В плазме большая часть Гц находится в дисульфидной форме, так как восстановленный Гц быстро окисляется, реагируя со свободными тиолсодержащими молекулами (включая небольшие тиоловые молекулы, такие как Гц или цистеин, и белки со свободными цистеинами, такими как альбумин). Лишь незначительная часть Гц плазмы остается в восстановленной форме. Широко используемым биохимическим параметром для мониторинга Гц является общий Гц плазмы, который включает в себя сумму всех циркулирующих молекул Гц как в восстановленной, так и в окисленной форме.

Неблагоприятные эффекты Гц достигаются действием нескольких различных механизмов, таких как гиперактивация N-метил-D-аспартатных рецепторов, активация толл-подобного рецептора 4, нарушение регуляции Ca^{2+} -каналов, повышение активности никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидазы и последующее увеличение продукции активных форм кислорода; повышение активности синтазы оксида азота и последующее нарушение синтеза оксида азота и активных форм кислорода. Повышенная продукция реактивных форм при Гц связана с повышенной экспрессией ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 и молекулу внутриклеточной адгезии-1. Все эти механизмы способствуют возникновению таких заболеваний, как атеросклероз и связанные с ним осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, аневризма аорты), а также болезнь Альцгеймера и эпилепсия. Этот обзор содержит доказательства, подтверждающие причинную роль Гц в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств нервной системы [19].

Избыток циркулирующего Гц удаляется тремя альтернативными путями: реметилирование Гц до метионина метильной группой, пожертванной либо метил-тетрагидрофолатом, либо бетаином, и транссульфурация Гц до цистеина, который затем может быть использован для синтеза универсального клеточного антиоксиданта глутатиона. Дисбаланс любого из вышеперечисленных путей приводит к накоплению Гц, и очень трудно понять, какой из путей отвечает за Гц в отдельном случае. Соответственно, комбинированная добавка, поддерживающая как реметилирование (фолаты, B_2 , B_3 , B_{12} , бетаин и цинк), так и транссульфурацию (B_6 , цистеины и цинк) Гц, может улучшить утилизацию Гц всеми доступными путями независимо от специфического и неизвестного дисбаланса, возникающего у одного субъекта (рис. 1). Кроме того, наличие фолатов и B_{12} в их активированных формах, то есть метилфолата и метилкобаламина, может повысить их фактическую метаболическую пригодность, избегая общих генетических вариантов соответствующих активирующих ферментов

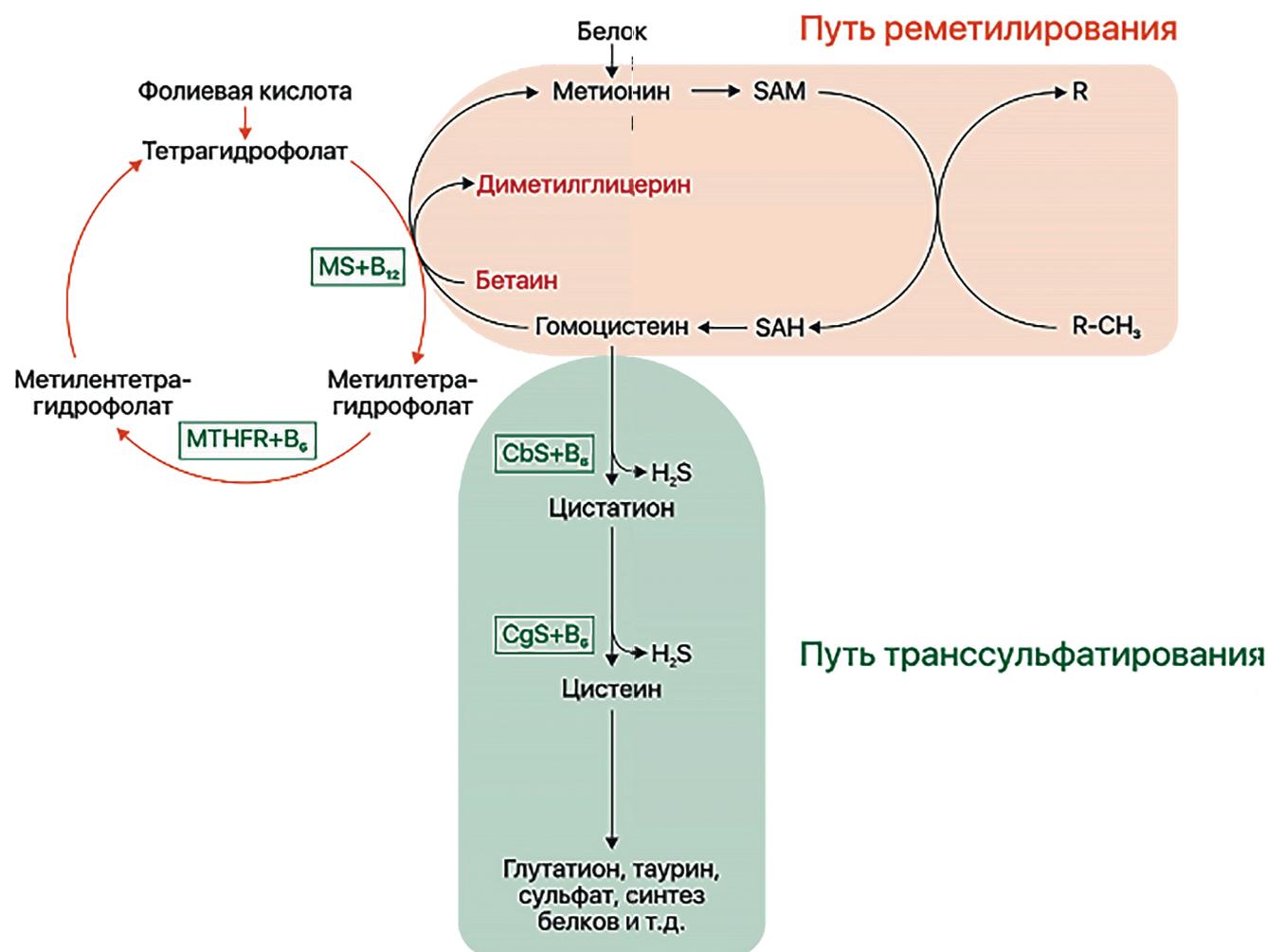


Рис. 1. Схема метаболизма гомоцистеина

метилентетрагидрофолатредуктазы и метионинсинтазыредуктазы (рис. 1) [9, 34]. Гц может быть переработан в метионин метилентетрагидрофолатредуктазой или в цистеин цистатионин-бета-синтазой (рис. 1). Именно поэтому пациенты с мутациями в генах, кодирующих эти ферменты, имеют повышенный уровень Гц в плазме крови [2, 27].

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В МЕТАБОЛИЗМЕ ГОМОЦИСТЕИНА

Фолиевая кислота (витамин B₉)

«Гипотеза гомоцистеина» первоначально основывалась на наблюдении, что повышенные уровни потенциально токсичной аминокислоты Гц в плазме натошак являются независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, а впоследствии это наблюдение распространилось на когнитивные функции, болезнь Альцгеймера и деменцию [24, 28]. Недостаточность нескольких ключевых витаминов, участвующих в эффективной утилизации Гц в цикле метионина, в частности фолиевой кислоты, а также витаминов B₁₂ и B₆, была

затем вовлечена в качестве основной причины. Механизмы, с помощью которых Гц, как предполагается, оказывает такое пагубное воздействие на функции мозга, включают его теоретическую роль в усилении окислительного стресса, ингибировании реакций метилирования, усилении повреждения ДНК и нарушении регуляции ее репарации, а также прямую и косвенную нейротоксичность, приводящую к гибели клеток и апоптозу. Предполагается, что эти процессы затем приводят к общим эффектам, таким как накопление бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау, атрофия мозговой ткани и нарушение мозгового кровообращения. Эта гипотеза была движущей силой не только для большинства наблюдательных исследований, изучающих эпидемиологические взаимосвязи между витаминами и сердечно-сосудистой или мозговой функцией, но и для огромных исследовательских усилий, которые сопровождалась потоком клинических испытаний, в которых применялась фолиевая кислота (либо отдельно, либо в сочетании с витамином B₁₂, и реже с витамином B₆). Данные исследования были проведены на основании того, что повышение уровня этих витаминов надежно снизит

уровень Гц. Гц, вероятно, является простым биомаркером или эпифеноменом, связанным либо с циркулирующими уровнями соответствующих витаминов, либо с механизмом или процессом, связанным с заболеванием. Одним из печальных последствий «гипотезы гомоцистеина» является то, что она эффективно направила большинство клинических исследований в этой области на выяснение эффектов фолиевой кислоты и в меньшей степени витамина В₁₂, за которым следует витамин В₆ [30, 33]. Потенциальные эффекты и роли остальных пяти витаминов группы В были почти полностью проигнорированы несмотря на то, что вся палитра витаминов группы В работает в сложном согласовании. Например, статус фолиевой кислоты и витаминов В₆/В₁₂ сам по себе зависит от уровня производных рибофлавина и флавопротеинов. Рибофлавин также необходим для метаболизма Гц в качестве кофактора. Поскольку витамины группы В растворимы в воде, любой избыток обычно выводится с мочой. С одной стороны, это означает, что они, как правило, безопасны в дозах, намного превышающих суточные, но, с другой стороны, они требуют более последовательного потребления, чем жирорастворимые витамины. С точки зрения безопасности, только трем из восьми витаминов группы В был приписан какой-либо верхний предел для ежедневного потребления, а остальные считались безопасными в любой дозе. В случае фолиевой кислоты, которой приписывают суточную дозировку, как правило, от 200 до 400 мкг/сут, верхний предел обычно устанавливается на уровне 1000 мкг/сут просто на том основании, что повышенный уровень фолиевой кислоты может маскировать симптомы дефицита витамина В₁₂, позволяя скрытому накоплению необратимого повреждения, связанного с последним витамином.

Важность всех витаминов группы В для функционирования мозга иллюстрируется неврологическими и психиатрическими симптомами, обычно связанными с дефицитом любого из этих восьми витаминов. Например, основными симптомами дефицита витамина В₆ являются неврологические, включая депрессию, когнитивное снижение, деменцию и вегетативную дисфункцию, а дефицит витамина В₁₂ часто проявляется в виде неврологических симптомов до появления более типичных гематологических изменений. Примечательно, что в то время как около трети людей, страдающих дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂, страдают только анемией, аналогичная доля страдает только нервно-психическими симптомами. Действительно, более трети психиатрических госпитализаций были признаны страдающими дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂ [41, 54]. Никакое описание механизмов действия витаминов группы В не было бы полным без некоторого рассмотрения преобладающей механистической теории, которая определила большую часть исследований в этой области.

Термин «фолат» включает различные формы витамина В₉, включая тетрагидрофолиевую кислоту (активная форма), метилтетрагидрофолат (первичная циркулирующая форма), метилтетрагидрофолат, фолиевую кислоту, фолацин

и птероилглутаминовую кислоту. Поскольку человеческий организм не способен синтезировать фолиевую кислоту, она должна поступать с пищей. Фолат является решающим фактором в производстве тетрагидрофолата, предшественника 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для активности фермента метионинсинтазы. В фолатном цикле фолат переносит одноуглеродные фрагменты в различные органические соединения, тем самым контролируя уровень S-аденозилметионина (рис. 2).

Кобаламин (витамин В₁₂)

Витамин В₁₂ — питательное вещество, играющее ключевую роль для здоровья человека, участвуя в качестве кофермента во многих химических реакциях в организме человека. Дефицит витамина В₁₂ является частой причиной Гц. В одноуглеродном метаболизме фолат служит поставщиком метила, а витамин В₁₂ действует как кофактор фермента метионинсинтазы. Таким образом, равновесие фолата и витамина В₁₂ — центральный регулятор метилирования ДНК и эпигенетической сети как в общей популяции, так и у пациентов с нефропатией. Кобаламин — один из самых сложных коферментов, существующих в природе: молекула состоит из кольца коррина и диметилбензимидазола (рис. 2). Фокусом структуры кобаламина является атом кобальта, удерживаемый в центре кольца коррина: он может образовывать от четырех до шести связей и существует в трех состояниях окисления: Со (III), Со (II), Со (I). В зависимости от окислительного состояния кобальта этот атом образует различное число связей, от шести до четырех; из них четыре всегда заняты атомами азота планарного кольца коррина [42, 48].

Гидроксокобаламин и цианокобаламин являются наиболее часто используемыми формами в фармацевтических препаратах для добавления витамина В₁₂. Гидроксокобаламин обычно встречается в природных источниках и в пищевых продуктах (рис. 2); эта форма более нестабильна по сравнению с цианокобаламином, но она также более плотно связывается с белками плазмы крови (транскобаламином) и, следовательно, дольше сохраняется в кровотоке.

В тканях-мишенях обе эти формы метаболизируются в две активные формы витамина В₁₂: аденозилкобаламин в митохондриях и метилкобаламин в цитозоле. Эти молекулы являются кофакторами нескольких ферментов. Митохондриальная метилмалонил-КоА-мутаза использует гидроксокобаламин для катализации превращения L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Это незаменимая реакция, участвующая в метаболизме жирных кислот; кроме того, сукцинил-КоА принимает участие в цикле Кребса, комплексе реакций, фундаментальных для производства клеточной энергии. Метионин, полученный в ходе реакции реметилирования, далее преобразуется в SS-аденозилметионин; наконец, метильная группа S-аденозилметионина может быть пожертвована для образования широкого спектра жизненно важных метилированных соединений. Тесная корреляция между метилкобала-

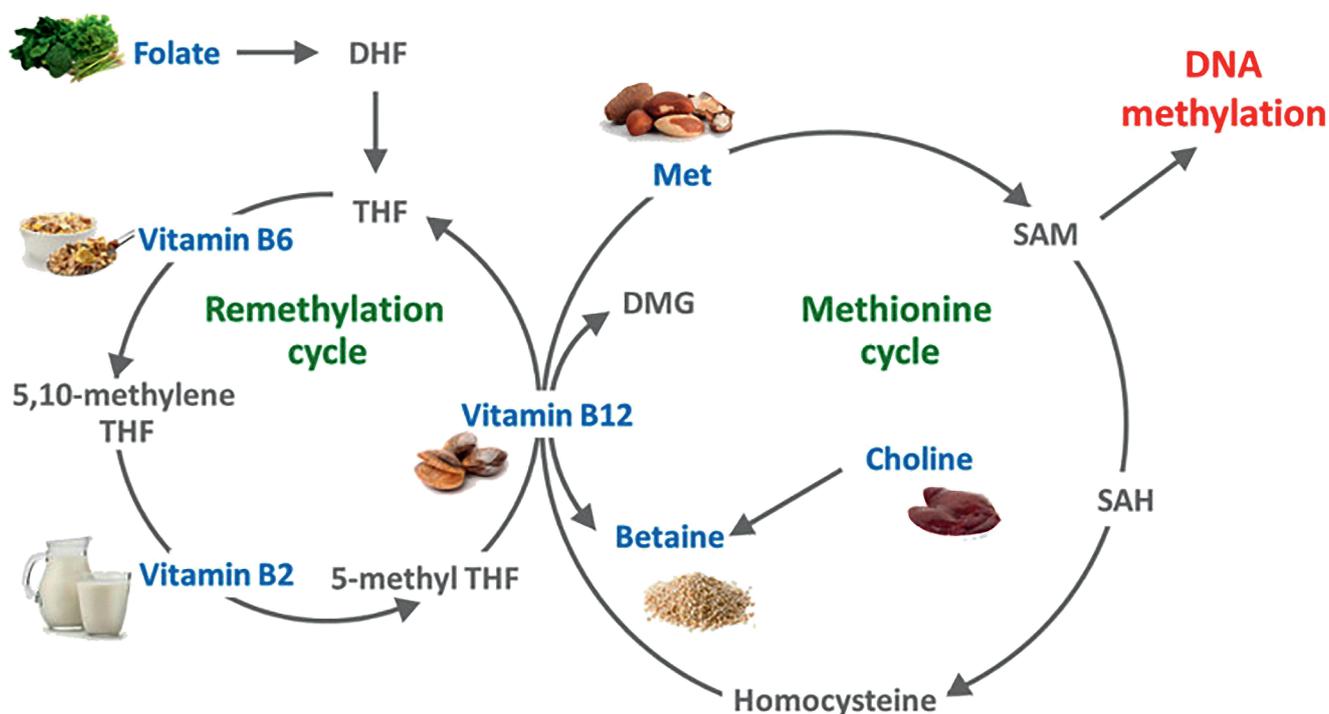


Рис. 2. Схематическое представление одноуглеродного метаболизма. DHF — дигидрофолат; DMG, N,N — диметилглицин бетаин; Met — метионин; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин; THF — тетрагидрофолат

мином и фолиевой кислотой ответственна за мегалобластную анемию, которая возникает при обоих дефицитах витаминов, часто сочетающаяся у пациентов с уремией, в результате ингибирования синтеза ДНК во время производства эритроцитов. Когда уровень кобаламина становится недостаточным, синтез ДНК нарушается и клеточный цикл не может прогрессировать от стадии роста G2 к стадии митоза; это приводит к продолжению роста клеток без деления, что служит причиной макроцитоза. Учитывая роль витамина B₁₂ в метаболических путях человека, нередко можно обнаружить, что низкий уровень кобаламина коррелирует со многими различными физиопатологическими состояниями, такими как пожилой возраст, беременность, дефицит питания, бариатрическая хирургия, желудочно-кишечные заболевания, медикаментозное лечение и уремия, связанная с недоеданием. Этот дефицит обычно вызван нарушением всасывания или снижением потребления продуктов, богатых кобаламином [57].

Влияние дефицита кобаламина на функцию почек и преимущества добавок витамина B₁₂ были исследованы в нескольких исследованиях. Анализ когорты из 2965 испытуемых из Фрамингемского исследования, воспроизведенный у 4445 участников из NHANES 2003–2004 годов, не выявил связи между дефицитом B₁₂, альбуминурией и снижением функции почек. Удивительно, но другое исследование Soho и соавт. выявило связь между высоким уровнем витамина B₁₂ и смертностью от всех причин у пациентов, находящихся на диализе. Авторы объясняют это неожиданное открытие хроническим воспалительным статусом, характерным для пациентов с уремией, и постулируют, что этот механизм является

эволюционной адаптацией для предотвращения поглощения B₁₂ инфекционными организмами в периферических тканях. Таким образом, более высокие уровни циркулирующего B₁₂ могут фактически отражать функциональный дефицит B₁₂ в периферических тканях, приводящий к Ггц и повышенному сердечно-сосудистому риску.

Однако важно также подчеркнуть, что данные об измерении содержания витамина B₁₂ в сыворотке крови могут существенно зависеть от формы анализируемого кобаламина. Стандартный первый анализ для определения статуса витамина B₁₂ — это измерение общего содержания витамина в сыворотке крови: широкодоступный, недорогой, автоматизированный иммунохемилюминесцентный анализ. Однако основное ограничение этого метода заключается в том, что он обнаруживает как неактивные формы, связанные с транскобаламином I и транскобаламином III, так и активную форму кобаламина в сыворотке крови. Измерение общего сывороточного витамина B₁₂ не позволяет различать активную и неактивную формы, что является важным моментом, так как неактивная форма не транспортирует кобаламин в клетки. Таким образом, общий анализ сыворотки крови сам по себе не является надежным биомаркером статуса витамина B₁₂, поэтому пациенты с сильными клиническими признаками дефицита кобаламина могут иметь уровень кобаламина в сыворотке крови, лежащий в пределах референтного диапазона [1, 10, 26]. При поиске других тестов для оценки основного функционального или биохимического дефицита наиболее полезными, хотя и нешироко используемыми в современной практике, являются гомоцистеин плазмы, метилмалоновая кислота плазмы и

холотранскобаламин сыворотки. Исследование Neil и соавт. подтвердило на 360 образцах диагностическую точность сывороточного общего витамина B₁₂ и холотранскобаламина, подтвердило, что последний может заменить общий анализ витамина B₁₂ при скрининге дефицита данного витамина, и определило нормальное содержание холотранскобаламина на уровне 32 пмоль/л. Наиболее распространенными признаками дефицита витамина B₁₂ являются гематологические изменения и неэффективный эритропоэз [55].

Пиридоксин (витамин B₆)

Витамин B₆ является важным питательным веществом, принадлежащим к водорастворимой группе витаминов группы B, и существует в различных формах. Активный пиридоксин-5-фосфат служит коферментом в нескольких ферментативных реакциях метаболизма глюкозы, липидов и аминокислот, включая обратимый перенос одноуглеродной единицы из серина в тетрагидрофолат с образованием глицина. Витамин B₆ можно найти в нескольких пищевых источниках животного и растительного происхождения, хотя приготовление пищи, хранение и переработка могут привести к значительным потерям витамина B₆ в зависимости от формы, присутствующей в пище. Метионин — незаменимая серосодержащая аминокислота и ключевой фактор одноуглеродного метаболизма, предшественник S-аденозилметионина. Таким образом, пищевое потребление метионина модулирует соотношение S-аденозилметионин/S-аденозилгомоцистеин, известное как «индекс метилирования», и в конечном счете экспрессию генов, регулируемых метилированием. Основными пищевыми источниками метионина являются бразильские орехи и животные белки (мясо, рыба, яйца, молочные продукты и молоко). Хотя метионин не может быть полностью исключен из рациона, поскольку он является незаменимой аминокислотой, существует большое количество доказательств *in vitro*, экспериментальных и клинических исследований о пользе ограничения метионина при нескольких патологических состояниях, связанных с ускоренным старением, включая заболевания почек [23].

Pradas и соавт. на крысиной модели исследовал ренопротекторную роль рестрикции метионина, анализируя липидное профилирование методом спектрометрии в образцах почек крыс-самцов. Крысы находились на диете, ограничивающей метионин. Кроме того, ограничение метионина приводило к перепрограммированию липидного обмена, в основном затрагивая глицерофосфолипиды и эйкозаноиды [31].

Еще одно недавнее экспериментальное исследование обнаружило более высокую выживаемость и снижение уровня маркеров старения у мышей C57BL/6 с ограниченной по метионину диетой за счет механизма повышения регуляции пути транссульфурации, увеличения продукции сероводорода, а также снижения уровня маркеров старения. Эти данные согласуются с работой о влиянии рестрикции метионина у молодых и пожилых односторонних нефрэктомированных мышей. Показано, что группы с ограниченной диетой имели

лучшую тенденцию с точки зрения параметров функции почек (креатинин, отношение альбумина к креатинину, сернистые аминокислоты и электролиты) и ренопротекторных биомаркеров (кластерин и цистатин С). Кроме того, рестрикция метионина индуцировала активацию генов, участвующих в транспорте ионов (Aqp2, Scnn1a и Slc6a19), и ослабляла прогрессирование повреждения почек, ингибируя пути воспаления и фиброза. Было также доказано, что ограничение метионина замедляет снижение функции почек, связанное со старением и метаболической дисфункцией, улучшает чувствительность почек к инсулину, контролирует гомеостаз глюкозы и активирует ренопротекторные гены [23].

Холин участвует в различных механизмах, таких как синтез нейромедиаторов (ацетилхолин), сигнализация клеточных мембран (фосфолипиды), транспорт липидов (липопротеины) и одноуглеродный метаболизм, действуя аналогично фолиевой кислоте в качестве поставщика метила для поддержки регенерации метионина. Хотя клетки печени способны синтезировать холин, такого эндогенного количества недостаточно для удовлетворения общих потребностей человека. По этой причине холин был признан важным питательным веществом, поскольку необходимо дополнительное потребление его с пищей. Современная диета, по-видимому, не обеспечивает достаточного потребления холина (суточная потребность: 550 и 425 мг/сут для мужчин и женщин соответственно). По аналогии с другими метильными донорами, дефицит холина также приводит к Гц и эпигенетической дисрегуляции генов, контролируемых посредством метилирования [32, 43].

Напротив, пациенты с хронической болезнью почек склонны накапливать холин из-за нарушения его выведения, которое физиологически происходит через выведение мочи. Гемодиализ способен удалить холин, который так или иначе возвращается к исходному уровню только через 6 ч. Степень потребления холина с пищей является особенно важным вопросом у пациентов с нефропатией, поскольку его накопление в крови запускает ряд метаболических стадий, контролируемых диетой, кишечным микробиомом и взаимодействиями с хозяином, что приводит к высвобождению N-оксида триметиламина, проатерогенного уремиического токсина. Широко исследована связь между микробным сообществом кишечника, уремическими токсинами и одноуглеродным метаболизмом. В экспериментальном исследовании Романо и соавт. использовали мышиную генно-инженерную модель, в которой у животных отсутствовал холин-утилизирующий фермент. Авторы обнаружили, что мыши с кишечными бактериями, потребляющими холин, имели пониженную биодоступность этого важного донора метильной группы, что приводило к изменениям в эпигенетической регуляции хозяина. Что касается влияния на функцию почек, то нарушение синтеза холина компрометирует образование креатина и приводит к снижению функции почек [35].

Бетаин — это питательное вещество, содержащееся в различных пищевых источниках, которое также может быть синтезировано из холина и действует как альтернативный метильный донор при реметилировании гомоцистеина до

метионина, реакции, катализируемой ферментом бетаиновой гомоцистеинметилтрансферазой. Таким образом, бетаин участвует в контроле соотношения индекса метилирования и в эпигенетической регуляции генов через метилирование ДНК. У млекопитающих бетаин особенно распространен в почках. Он обычно фильтруется клубочками, а затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах путем ко-транспорта с Na^+ или H^+ через люминальную плазматическую мембрану, являясь осмопротектором. Бетаин присутствует в плазме крови около 0,1 мМ, частично образуется из пищи и частично в результате метаболизма холина в печени [44].

Ниацин (витамин B_3)

Никотиновая кислота и никотинамид в совокупности называются ниацином (витамин B_3) и относятся к группе коферментов, которые контролируют получение энергии из углеводов и несколько окислительно-восстановительных реакций. Они представляют собой питательные предшественники никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). НАД и НАДФ, которые служат кофакторами для нескольких клеточных окислительно-восстановительных реакций, таким образом, являются важными игроками в поддержании клеточного метаболизма и дыхания. Потребление ниацина необходимо для регуляции физиологических процессов, сохранения генетической стабильности и контроля эпигенетических изменений, которые модулируют метаболизм и старение. Таким образом, ниацин играет решающую роль в заболеваниях, связанных со старением, таких как рак, атеросклероз, метаболические нарушения и почечная недостаточность [22].

ПРИЧИНЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Циркуляция Гц зависит от многих факторов, которые включают генетические и негенетические факторы. К негенетическим факторам относятся фолиевая кислота и витамин B_{12} . Оба витамина играют решающую роль в метаболизме Гц, они действуют как кофакторы для фермента метионинсинтазы, который перерабатывает Гц в метионин путем реметилирования с использованием 5-метилтетрагидрофолата в качестве донора метила. Пищевая недостаточность фолиевой кислоты и витамина B_{12} является фундаментальной питательной детерминантой Гц, которая усугубляется высоким потреблением метионина. Дефицит этих витаминов может приводить к Гц [45, 48].

Пищевая и генетическая недостаточность фолиевой кислоты и витамина B_{12} приводит к повышению уровня клеточного Гц, что вызывает повышение уровня Гц в плазме. Источники и роль повышенного уровня Гц в плазме крови при патологии продолжают оставаться предметом интенсивных научных дискуссий. Будь то причина, медиатор или маркер, мало что известно о молекулярных механизмах и взаимодействиях Гц с клеточными процессами, которые приводят к заболеванию. Пищевая недостаточность витаминов B_{12} и фолиевой кисло-

ты часто встречается у пациентов старшего возраста и пациентов с сахарным диабетом второго типа. Гц нарушает внутренние и внешние гематознцефалические барьеры, индуцирует ишемию и неоваскуляризацию сетчатки, нарушает структуру и функцию пигментного эпителия сетчатки, активируя окислительный стресс, и может выступать в качестве прогностического маркера диабетической ретинопатии. Гц, как и его метаболит Гц-тиолактон, проявляют провоспалительные свойства, которые индуцируют повреждение зрительного нерва и зрительную дисфункцию [4, 28].

Дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы является наиболее распространенной генетической причиной Гц. Часто встречающимся генетическим вариантом в гене этого фермента является полиморфизм $677\text{C} > \text{T}$ (NM_005957.4:c.665C > T, rs1801133). Этот вариант кодирует термолabile фермент, который менее активен при более высоких температурах. Люди, несущие две копии этого варианта (гомозиготные), как правило, имеют более высокий уровень Гц и более низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с контролем. До недавнего времени считалось, что дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы приводит к повышенному риску венозного тромбоза, ишемической болезни сердца и повторной потери беременности. Однако более поздний анализ не обнаружил связи между повышенным уровнем Гц и риском венозного тромбоза и ишемической болезни сердца. Генотипирование полиморфизма этого гена не следует назначать в рамках клинической оценки тромбофилии, рецидивирующей потери беременности или членов семьи из группы риска. В редких случаях более тяжелые варианты в гене метилентетрагидрофолатредуктазы могут быть причиной аутосомно-рецессивной врожденной ошибки или метаболизма, когда чрезвычайно высокие уровни Гц накапливаются в моче и плазме. Это может вызвать задержку развития, нарушения зрения, тромбоз и остеопороз [31].

Есть данные, свидетельствующие о роли Zn в гомеостазе Гц: дефицит Zn приводит к снижению экспрессии метионинсинтазы [28].

Транзиторная Гц может быть результатом наших изменений образа жизни, таких как курение, употребление алкоголя, отсутствие физических упражнений, табак, употребление кофеина и старение. Генетические факторы включают мутацию в путях, участвующих в метаболизме Гц. Известно также, что гендерные различия влияют на уровень Гц, причем более высокие концентрации Гц наблюдаются у мужчин по сравнению с женщинами [46].

Сердечно-сосудистые заболевания

В развивающихся и развитых странах сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти во всем мире. Многие исследования связывают повышенную роль Гц с развитием различных форм сосудистых осложнений. По мнению некоторых исследователей, концентрация Гц в плазме крови выше 10 мкмоль/л ассоциируется как фактор риска развития ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС)

[6, 15, 31]. Было подсчитано, что каждое повышение уровня Гц на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ИБС примерно на 20%, независимо от традиционных факторов риска ИБС.

Гц считается фактором риска развития атеросклероза ССЗ, но молекулярная основа этих ассоциаций остается неуловимой. Нарушение функции эндотелия, являющееся ключевым начальным событием в развитии атеросклероза и ССЗ, рецидивирует при Гц. Гц препятствует выработке оксида азота (NO), главного газового регулятора эндотелиального гомеостаза. Из-за высоких концентраций Гц повышается внутриклеточное количество активных форм кислорода (АФК), из-за чего развивается окислительный стресс. АФК нарушают метаболизм липопротеинов, способствуя росту атеросклеротических поражений сосудов. Кроме того, избыток Гц может быть включен в синтез белков (N-гомоцистеинилирование), вызывая повреждение сосудов. Наконец, клеточное гипометилирование, вызванное накоплением S-аденозилгомоцистеина, также вносит свой вклад в молекулярную основу Гц-индуцированной эндотелиальной дисфункции. S-аденозилгомоцистеин — метаболический предшественник Гц, который накапливается при Гц и является отрицательным регулятором большинства клеточных метилтрансфераз. Трансметилирование — это биологически важные химические реакции, в которых метильная группа переносится из одного соединения в другое (рис. 1). S-аденозилгомоцистеин ингибирует активность большинства метилтрансфераз, поэтому концентрации предшественников Гц определяют баланс метилирования клетки [47].

Метилирование ДНК и белков (например, гистонов) — важный эпигенетический признак, играющий критическую роль в экспрессии и регуляции генов, а эпигенетическая дисрегуляция вовлечена в ряд патологий. Тем не менее большинство метильных групп используются в образовании синтеза фосфатидилхолина и саркозина из глицина. После переноса метильной группы в акцепторную молекулу образуется Гц и аденозин, который широко распространен в тканях. Образование Гц из метионина является единственным путем биосинтеза Гц у человека. Интересно, что эта реакция обратима, и синтез Гц сильно предпочтителен по сравнению с его гидролизом; однако и Гц, и аденозин быстро удаляются в физиологических условиях, что благоприятствует реакции гидролиза [50].

Результаты экспериментального исследования на крысах показали, что четырехнедельная диета с добавлением метионина и холестерина вызвала двукратное повышение уровня Гц в сыворотке крови и 22% повышение уровня холестерина в сыворотке крови. У животных этой группы наблюдались повреждения эндотелия и дегенеративные изменения в стенке аорты, о чем свидетельствовали диссоциация эластических волокон и накопление коллагена [27].

Гц индуцирует воспалительные реакции путем увеличения провоспалительных цитокинов и снижения регуляции противовоспалительных цитокинов, которые приводят к Гц-индуцированному апоптозу клеток. Противоречивые данные

указывают на то, что развитие Гц-ассоциированного цереброваскулярного заболевания может быть предотвращено поддержанием нормального уровня Гц. Когнитивные нарушения, включая легкие когнитивные нарушения и их прогрессирующее ухудшение до деменции, приводят к большим опасностям для пациента и окружающего общества [20].

Была также найдена взаимосвязь повышенного уровня Гц в плазме крови с кардиосклерозом и циррозом печени. При этих заболеваниях Гц играет важную роль в модуляции изменения баланса между матриксными металлопротеиназами и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, приводя к патологическому накоплению белков внеклеточного матрикса. Уровень Гц в плазме крови значительно повышался после лечения метионином и значительно влиял на массу тела у леченных крыс [25].

Гинекологическая патология

Гц крови натощак повышается у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и участвует в ряде сопутствующих заболеваний, включая бесплодие. СПКЯ — гетерогенное эндокринное заболевание, характеризующееся нерегулярными менструациями, гиперандрогенией и поликистозом яичников, поражающее женщин репродуктивного возраста. Его распространенность колеблется от 6 до 20% в соответствии с используемыми диагностическими критериями, однако это наиболее распространенное женское эндокринное заболевание. Хотя клинические проявления СПКЯ изменчивы, его сопутствующая патология с избытком андрогенов, инсулинорезистентностью, ожирением и метаболическим синдромом явно указывает на основной метаболический компонент заболевания. Хорошо показано, что циркулирующие маркеры окислительного стресса являются аномальными у женщин с СПКЯ со средним повышением Гц крови натощак на 23% [49].

Возможной причиной увеличения Гц при СПКЯ является более высокий уровень инсулина, возникающий в результате резистентности к инсулину. Понижение инсулина регулирует транскрипцию цистатионин бета-синтазы, основного фермента для элиминации Гц. Однако повышение Гц при СПКЯ не связано со степенью инсулинорезистентности (ИР), а также с ожирением или уровнем андрогенов. Более того, снижение концентрации инсулина у пациентов с СПКЯ препаратом метформин также не приводит к снижению Гц, а скорее к значительному увеличению, что указывает на вклад других генетических и/или диетических и/или метаболических факторов, помимо возможной роли инсулина [29].

Неудивительно, что Гц уже давно признана также основным маркером как женской, так и мужской репродуктивной дисфункции, что порождает дальнейший интерес к роли Гц в репродуктивных проблемах больных СПКЯ. Женщины со СПКЯ, у которых производился забор яйцеклеток после стимуляции ФСГ и имеющие высокий уровень Гц имеют высокий риск неразвития беременности после искусственного опло-

дотворения. Интересно, что уровень Гц в крови тех же пациенток был нормальным ($11,7 \pm 2,9$ мкмоль), что свидетельствует о наличии фолликулоспецифического нарушения метаболизма Гц при СПКЯ и основной роли Гц в субфертильности СПКЯ также у женщин с нормальными значениями Гц в крови. Было дополнительно установлено, что высокий уровень Гц в крови является самым сильным предиктором рецидивирующей потери беременности у женщин с СПКЯ [3, 51].

Коррекционные вмешательства, основанные на введении супрафизиологических доз фолиевой кислоты, работают в низкой степени. Средний исходный уровень Гц крови натощак был выше нормы в 12 мкмоль/л и обратно коррелировал с глобулином, связывающим гормоны (ГСПГ). Антимюллеров гормон также был повышен, в то время как тестостерон и свободный тироксин были в пределах нормы. Лечение также вызывало повышение АМГ и снижение ГСПГ только в подгруппе с нормальным уровнем Гц на исходном уровне [52].

Беременность

До сих пор существуют противоречивые данные о том, в какой степени материнская Гц является фактором риска осложнений беременности. Изучено влияние повышенных концентраций Гц у матери на неблагоприятные исходы беременности у нигерийских женщин в Лагосе. Распространенность Гц среди матерей в Лагосе была относительно низкой. Ассоциации между Гц и неблагоприятными исходами беременности могут иметь последствия в будущем для профилактики этих неблагоприятных исходов. Женщины с Гц имели примерно в 12 раз более высокий риск преждевременных родов ($p = 0,001$) и в 10 раз более высокий риск рождения маловесного новорожденного ($p = 0,004$), но не имели риска преждевременной смерти плода ($p = 0,118$) по сравнению с женщинами с нормальной концентрацией Гц [11, 36].

Высокая концентрация Гц и низкий уровень фолиевой кислоты на ранних сроках беременности были связаны с неблагоприятным исходом беременности. Добавление фолиевой кислоты на ранних сроках может уменьшить неблагоприятный исход [14, 37]. Дефицит витамина B_{12} в I и II триместрах связан с рождением детей с низкой массой тела [15, 38].

Было показано, что дисбаланс у матерей уровней витамина B_{12} и фолиевой кислоты связан с более высокими маркерами кардиометаболического риска у потомства в Индии. Низкие концентрации B_{12} в плазме крови и высокие концентрации фолиевой кислоты и Гц у матери связаны с более высокой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (кортизол) и сердечно-сосудистыми реакциями. Результаты исследований показывают, что низкий уровень этих витаминов может иметь долгосрочные программные последствия для нейроэндокринных стрессовых реакций потомства: низкий уровень B_{12} у матери (B_{12} плазмы < 150 пмоль/л) был связан с большей реакцией кортизола на стресс у потомства ($P < 0,001$), более высокие концентрации Гц были связаны с большей реакцией сердечного ритма потомства ($P < 0,001$). После корректировки

для множественных сравнений были обнаружены незначительные ассоциации между более высокими концентрациями фолата у матери и общим ответом периферической резистентности потомства ($P = 0,01$) [16, 39].

Высокое потребление витамина B_6 указывало на более высокий уровень ФСГ, хотя результаты не были статистически значимыми ($P = 0,06$). Небольшое увеличение тестостерона и снижение Гц было обнаружено при приеме витамина B_{12} . Однако не было обнаружено никакой связи между приемом витаминов группы В и риском спорадической ановуляции [17, 53].

Выявлена определенная статистическая корреляция между уровнем Гц и тяжестью артериальной гипертензии ($p = 0,759$). Более высокий уровень Гц также был связан со многими материнскими осложнениями: ретинопатия, эклампсия и материнская смертность. Пациентки с нормальным уровнем Гц рожали здоровых детей (88,1%). В группе с Гц было зарегистрировано 6 случаев материнской смертности и 20 мертворождений. Уровень Гц имеет прямую статистическую корреляцию с тяжестью артериальной гипертензии и преэклампсией и эклампсией. Его можно рассматривать как надежный прогностический маркер для этих синдромов [34].

До 8% беременных женщин страдают преэклампсией (ПЭ) — смертельным заболеванием, характеризующимся высоким артериальным давлением (АД), повреждением кровеносных сосудов и высоким уровнем белка в моче. ПЭ часто ассоциируется с преждевременными родами, что является фактором риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у потомства. Соответственно, создание медикаментозного лечения ПЭ является насущной потребностью. В настоящее время многие антигипертензивные препараты вызывают пороки развития плода и противопоказаны беременным женщинам. Фактически они снижают кровоснабжение плаценты и плода, что может привести к ограничению роста плода, смерти плода и новорожденного. До сих пор единственным методом лечения женщин с ПЭ было родоразрешение. Используя три экспериментальные модели ПЭ у мышей, исследователи обнаружили, что витамин B_3 является первым безопасным препаратом, который облегчает ПЭ, он также предотвращает выкидыш, продлевает период беременности и улучшает рост плодов у мышей с ПЭ. Наиболее широко распространенное понимание патогенного механизма ПЭ заключается в том, что ПЭ в первую очередь является следствием дисбаланса между проангиогенными факторами роста, которые поддерживают здоровье сосудов (такими как фактор роста эндотелия сосудов, VEGF), и антиангиогенными факторами, такими как растворимая форма рецептора VEGF-1 (sVEGFR-1, обычно называемый sFit-1). sFit-1 представляет собой вариант сращивания VEGFR-1, у которого отсутствует трансмембранный домен и цитозольный домен, и секретируется из трофобластов плаценты в кровоток. sFit-1 имеет лиганд-связывающий домен, захватывает VEGF и работает как его антагонист. Как гипертония, так и протеинурия при ПЭ вызваны аномально высоким количеством антиангиогенных

факторов, полученных из плаценты. Синдром задержки развития плода часто ассоциируется с ПЭ и является следствием снижения плацентарного кровотока под действием антиангиогенных факторов и/или нарушения развития плаценты. Кроме того, никотиновая кислота увеличивает экспрессию гем-оксигеназы-1, которая последовательно увеличивает VEGF, увеличивает экспрессию и активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и снижает АД. Витамин В₃ — перспективный препарат для улучшения ПЭ, преждевременных родов благодаря своим антиоксидантным свойствам [12, 39, 61].

ЛЕЧЕНИЕ

В последние годы давнее представление о том, что повышение уровня Гц в крови играет причинную роль в установлении фенотипов сосудистых заболеваний, было оспорено неутешительными результатами диетических вмешательств с применением витаминов группы В, которые снижали уровень Гц, но не давали ожидаемых кардиопротекторных эффектов. На самом деле рандомизированные исследования среди пациентов с уже существующими ССЗ не смогли подтвердить преимущества такой терапии, снижающей Гц, в отношении риска заболевания. Было высказано предположение, что понижающие Гц эффекты витаминов группы В компенсируются их вредными эффектами, включая провоспалительные и пролиферативные эффекты при прогрессирующих атеросклеротических поражениях. В то время как добавление витамина В эффективно снижает циркулирующие уровни Гц, неизвестно, отражает ли такой эффект снижение внутриклеточных уровней Гц. В последнем случае цитотоксические эффекты Гц на эндотелий, такие как нарушение внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса, N-гомоцистеинилирование белка и глобальное клеточное гипометилирование, остаются в силе [60, 62]. Возможно также, что Гц оказывает первоначальное вредное воздействие на сосудистую стенку и что этот эффект сохраняется через эпигенетические механизмы поддержания, которые не подавляются терапией, снижающей Гц [21]. Дозировка витаминов, необходимая для лечения Гц, может варьировать в зависимости от основного состояния, однако минимальная эффективная доза фолиевой кислоты для достижения максимального снижения Гц составляет 400 мкг. Длительная терапия фолиевой кислотой связана со снижением уровня витамина В₁₂ в крови и ухудшением симптомов дефицита В₁₂, поэтому его обычно принимают в виде цианокобаламина. Витаминные добавки значительно снижают уровень Гц, но неоптимальным образом, даже если используются супрафизиологические дозы. Недавнее исследование показало, что защитная роль витамина Е как антиоксиданта и мелатонина может облегчить Гц-индуцированный клеточный апоптоз, что может добавить понимание терапевтических подходов к Гц-индуцированным повреждениям эндотелиальных клеток [36].

Витамин Е, согласно экспериментальным исследованиям, предотвращал накопление коллагена и в значительной степени предотвращал повреждение аорты, как показали морфологические данные. Таким образом, он, являясь антиоксидантом, оказывал выраженное протекторное действие по отношению к эндотелию [56].

Использование фолиевой кислоты снижает частоту дефектов нервной трубки, но эффект снижения Гц с помощью фолиевой кислоты при ССЗ и когнитивных нарушениях остается спорным. Тот факт, что уровни Гц в плазме не всегда отражают клеточный статус этой аминокислоты, может объяснить существенные пробелы, существующие между эпидемиологическими, интервенционными и фундаментальными исследованиями [24, 58].

Следует также отметить, что имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальном пагубном влиянии потребления высоких доз фолиевой кислоты и, следовательно, повышенного уровня неметаболизированной фолиевой кислоты на иммунитет. Существуют противоречивые данные касательно назначения препаратов фолиевой кислоты: низкие концентрации обладают противоопухолевым эффектом, а более высокие, наоборот, усиливают канцерогенез. Однако на сегодняшний день нет единого мнения относительно уровня фолатов в крови, которые могут нанести вред. Верхний предел суточной дозы для ниацина установлен на уровне 35 мг (США/Канада). Верхний предел витамина В₆ — 100 мг/сут в США на основании сообщений о случаях обратимой сенсорной нейропатии после приема доз, превышающих 1000 мг, в течение длительного времени. Однако следует отметить, что многочисленные клинические испытания, в ходе которых в течение ряда лет потреблялось до 750 мг/сут витамина В₆, продемонстрировали отсутствие нейропатических побочных эффектов. Как отмечалось выше, оптимальный уровень любого микроэлемента должен быть значительно выше рекомендованной суточной дозировки, и витамины группы В, как правило, применяются в гораздо больших концентрациях. Это оставляет вопрос о дозе витаминов группы В в терапии Гц открытым [40, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипергомоцистеинемия является важным маркером многих патологических процессов в организме, так как ведет к повышенному тромбообразованию и развитию эндотелиальной дисфункции. Значительна роль Гц в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и др. Избыточное количество Гц может приводить к тяжелым осложнениям беременности. Ввиду неоднозначности результатов мировых исследований о возможностях снижения степени Гц при применении витаминов группы В, до сих пор остается открытым вопрос об оптимальных дозировках. Эти проблемы требуют дальнейшего изучения и разработки методов профилактики и лечения данных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Стресс раннего периода жизни как фактор риска развития переедания у детей. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1.
3. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009; 58(2): 65–71.
4. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Пат. 2757199. Российская Федерация МПК А61D 99/00, G09B 23/28, С13К 11/00. — № 2020139933; завл. 03.12.2020, опубл. 12.10.2021, Бюл. №29.
5. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. *Педиатр*. 2017; 8(2): 62–7.
6. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В. и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6(3): 21–6.
7. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Забежинский М.М., Васильева А.В. Особенности моделирования заболеваний печени различной этиологии. *Forcipe*. 2021; 4(3): 162–3.
8. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени различного генеза. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 66–7.
9. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами. *Педиатр*. 2016; 7(4): 132–41.
10. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П. и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 88–90.
11. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009; 4(33): 183–6.
12. Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител. *Цитология*. 2018; 60(2): 71–80.
13. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. *Педиатр*. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
14. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Сопоставимый анализ взаимоотношений длины тела и размеров внутренних органов у подростков. *Педиатр*. 2021; 12(2): 19–28.
15. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. *Педиатр*. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
16. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. *Педиатр*. 2014; 5(2): 81–7.
17. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г. и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012; 4(45): 30–3.
18. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. *Педиатр*. 2017; 8(4): 78–85.
19. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. *Российские биомедицинские исследования*. 2017; 2(4): 11–7.
20. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011; 1(33): 148–53.
21. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78(3): 17–21.
22. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Педиатр*. 2012; 3(2): 3–19.
23. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С. и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158(10): 500–2.
24. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. *Педиатр*. 2015; 6(2): 71–7.
25. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С. и др. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012; 2(38): 119–27.
26. Шемеровский К.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Синдром брадиэнтерии ослабляет иммунную систему и понижает уровень качества жизни студентов-педиатров. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6(2): 15–9.
27. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4): 1421.
28. Cappuccilli M., Bergamini C., Giacomelli F.A. et al. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1234.
29. Chaudhry S.H., Taljaard M., MacFarlane A.J. et al. The determinants of maternal homocysteine in pregnancy: findings from the Ottawa and Kingston Birth Cohort. *Public Health Nutr*. 2020; 23(17): 3170–80.
30. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V., Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the

- pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(10): 991–1003.
31. Diwaker A., Kishore D. Evaluation of Plasma Homocysteine Levels in Patients of PCOS. *J Assoc Physicians India*. 2018; 66(10): 17–20.
 32. Dong H., Pi F., Ding Z. et al. Efficacy of Supplementation with B Vitamins for Stroke Prevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137533.
 33. Elsherbiny N.M., Sharma I., Kira D. et al. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 393.
 34. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4): 867.
 35. Ghouli A., Moudilou E., Cherifi MEH. et al. The role of homocysteine in seminal vesicles remodeling in rat. *Folia Histochem Cytobiol*. 2017; 55(2): 62–73.
 36. Gunduz M., Gunduz E., Kircelli F. et al. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 109797.
 37. Hannibal L., Blom H.J. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons? *Mol Aspects Med*. 2017; 53: 36–42.
 38. Hasan T., Arora R., Bansal A.K. et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med*. 2019; 51(2): 1–13.
 39. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol Rev*. 2019; 99(1): 555–604.
 40. Ji Y., Lyu P., Jin W. et al. Homocysteine: A modifiable culprit of cognitive impairment for us to conquer? *J Neurol Sci*. 2019; 404: 128–36.
 41. Jiang H., Li C., Wei B. et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(3): 523–6.
 42. Jing M., Rech L., Wu Y. et al. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation on homocysteine levels and related enzyme expression in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 30: 77–82.
 43. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K. et al. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40(12): 2474–81.
 44. Kaya B., Ates E., Paydas S. et al. Evaluation of the Relationship Between Homocysteine, Parathormone, Vitamin D₃, and Bone Mineral Densitometry in Recipients of Kidney Transplant. *Transplant Proc*. 2019; 51(7): 2324–9.
 45. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy — A Review. *Nutrients*. 2016; 8(2): 68.
 46. Kim K., Mills J.L., Michels K.A. Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *J Acad Nutr Diet*. 2020; 120(5): 885–92.
 47. Kirac D., Negis Y., Ozer N.K. Vitamin E attenuates homocysteine and cholesterol induced damage in rat aorta. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22(6): 465–72.
 48. Krishnaveni G.V., Veena S.R., Johnson M. et al. Maternal B₁₂, Folate and Homocysteine Concentrations and Offspring Cortisol and Cardiovascular Responses to Stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(7): e2591–9.
 49. Langan R.C., Zawistoski K.J. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2011; 83(12): 1425–30.
 50. Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 176.
 51. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension-A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66(Suppl 1): 167–71.
 52. Mishra J., Tomar A., Puri M. et al. Trends of folate, vitamin B₁₂, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *Am J Hum Biol*. 2020; 32(5): e23388.
 53. Mutairi AI. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020; 12: DOI: 10.1177/11795735209622300.
 54. Noll C., Lacraz G., Ehses J. et al. Early reduction of circulating homocysteine levels in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous nonobese model of type 2 diabetes. *BiochimBiophys Acta*. 2011; 1812(6): 699–702.
 55. Nwogu C.M., Okunade K.S., Adenekan M.A. et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Ann Afr Med*. 2020; 19(2): 113–8.
 56. Onyemelukwe O.U., Maiha B.B. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians. *Afr Health Sci*. 2020; 20(1): 324–37.
 57. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016; 17(2): 317–24.
 58. Rehman T., Shabbir M.A., Inam-Ur-Raheem M. et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci Nutr*. 2020; 8(9): 4696–4707.
 59. Schiuma N., Costantino A., Bartolotti T. et al. Micronutrients in support to the one carbon cycle for the modulation of blood fasting homocysteine in PCOS women. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(6): 779–86.
 60. Takahashi N., Li F., Fukushima T. et al. Vitamin B₃ Nicotinamide: A Promising Candidate for Treating Preeclampsia and Improving Fetal Growth. *Tohoku J Exp Med*. 2018; 244(3): 243–8.
 61. Yilmaz M., Arikan S., Türkön H. Plasma homocysteine levels in patients with keratoconus. *ClinExpOptom*. 2020; 103(6): 804–7.
 62. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V. et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019; 26(16): 2948–61.

REFERENCES

1. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Balakina M.Ye., Degtyareva Ye.V., Nekrasov M.S. i dr. Stress rannego perioda zhizni kak faktor riska razvitiya pereyedaniya u detey. [Early life stress as a risk factor for overeating in children]. *Children's Medicine of North-West. Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1. (in Russian)
3. Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., Chinchaladze A.S. Faktory, opredelyayushchiye ovarial'nyy rezerv zhenshchiny. [Factors determi-



- ning a woman's ovarian reserve]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2009; 58(2): 65–71. (in Russian)
4. Brus T.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Sposob modelirovaniya zhirovoy bolezni pecheni smeshannogo geneza u krys. [A method for modeling fatty liver disease of mixed genesis in rats]. Pat. 2757199. Rossiyskaya Federatsiya MPK A61D 99/00, G09B 23/28, C13K 11/00. № 2020139933; zavt. 03.12.2020, opubl. 12.10.2021, Byul. №29. (in Russian)
 5. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenoch-noy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of hepatic dysfunction on the model of an extensive deep burn]. Pediatr. 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
 6. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Vasil'yeva A.V. i dr. Morfologicheskiye izmeneniya pecheni pri zhirovoy distrofii razlichnoy etiologii. [Morphological changes in the liver in fatty degeneration of various etiologies]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2021; 6(3): 21–6. (in Russian)
 7. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Zabezhinskiy M.M., Vasil'yeva A.V. Osobennosti modelirovaniya zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii. [Features of modeling liver diseases of various etiologies]. Forcipe. 2021; 4(3): 162–3. (in Russian)
 8. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Sravnitel'naya kharakteristika modeley zhirovoy distrofii pecheni razlichnogo geneza. [Comparative characteristics of models of fatty degeneration of the liver of various origins]. Children's Medicine of North-West. 2021; 9(1): 66–7. (in Russian)
 9. Brus T.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A. Disfunktsiya pecheni v patogeneze ozhogovoy bolezni i yeye korrektsiya suksinatsoverzhashchimi preparatami. [Liver dysfunction in the pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs]. Pediatr. 2016; 7(4): 132–41. (in Russian)
 10. Vasil'yev A.G., Zaslavskiy D.V., Trashkov A.P. i dr. Izmeneniya gormonal'nogo statusa u patsiyentov s ochagovym vul'garnym psoriazom. [Changes in hormonal status in patients with focal psoriasis vulgaris]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011; 5: 88–90. (in Russian)
 11. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musayev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiazia. [Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of staghorn nephrolithiasis]. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova. 2009; 4(33): 183–6. (in Russian)
 12. Vasil'yev A.G., Churilov L.P., Trashkov A.P., Utekhin V.I. Evolyutsiya immunnoy sistemy i regulatorynyye efekty antitel. [Evolution of the immune system and regulatory effects of antibodies]. Tsitologiya. 2018; 60(2): 71–80. (in Russian)
 13. Yevsyutina Ye.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Profilaktika toksichnosti pri khimioterapii vysokimi dozami metotreksata u detey. [Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children]. Pediatr. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98 (in Russian)
 14. Yerkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. i dr. Sopostavimyy analiz vzaimootnosheniy dliny tela i razmerov vnutrennikh organov u podrostkov. [Comparable analysis of the relationship between body length and the size of internal organs in adolescents]. Pediatr. 2021; 12(2): 19–28. (in Russian)
 15. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya Ye.B. Rol' povrezhdayushchikh endoteliy faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyykh vidov sporta. [The role of endothelial-damaging factors in the pathogenesis of overexertion cardiomyopathy in team sports athletes]. Pediatr. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62 (in Russian)
 16. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. Pediatr. 2014; 5(2): 81–7. (in Russian)
 17. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'yev A.G. i dr. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2012; 4(45): 30–3. (in Russian)
 18. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil' krys s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korrektsiya preparatom Remaxol. [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. Pediatr. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
 19. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krys i metody yeye korrektsii. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods for its correction]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
 20. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Dement'yeva Ye.A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitiy eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa. [Comparative characteristics of disturbances in the functioning of the plasma component of the hemostasis system in rats during the development of experimental tumors of various histological types]. Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2011; 1(33): 148–53. (in Russian)
 21. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u krys. [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2015; 78(3): 17–21. (in Russian)
 22. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Tsygan N.V. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoye sostoyaniye problemy i nereshenyye voprosy. [Antithrombotic therapy in oncology: current state of the problem and unresolved issues]. Pediatr. 2012; 3(2): 3–19. (in Russian)
 23. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S. i dr. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulability]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2014; 158(10): 500–2. (in Russian)
 24. Khaytsev N.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Vliyaniye vozrasta i pola na kharakter otvetnykh reaktsiy belykh krys pri deystvii

- kronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [Influence of age and gender on the nature of responses of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr.* 2015; 6(2): 71–7. (in Russian)
25. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S. i dr. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty. [Neuroprotection in reconstructive operations on the aortic arch]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 2(38): 119–27. (in Russian)
 26. Shemerovskiy K.A., Brus T.V., Pyurveyev S.S. Sindrom bradienterii oslablyayet immunnuyu sistemu i ponizhayet uroven' kachestva zhizni studentov-pediatrov. [Bradyenteria syndrome weakens the immune system and lowers the quality of life of pediatric students]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya.* 2021; 6(2): 15–9. (in Russian)
 27. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4): 1421.
 28. Cappuccilli M., Bergamini C., Giacomelli F.A. et al. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1234.
 29. Chaudhry S.H., Taljaard M., MacFarlane A.J. et al. The determinants of maternal homocysteine in pregnancy: findings from the Ottawa and Kingston Birth Cohort. *PublicHealthNutr.* 2020; 23(17): 3170–80.
 30. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V., Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(10): 991–1003.
 31. Diwaker A., Kishore D. Evaluation of Plasma Homocysteine Levels in Patients of PCOS. *J Assoc Physicians India.* 2018; 66(10): 17–20.
 32. Dong H., Pi F., Ding Z. et al. Efficacy of Supplementation with B Vitamins for Stroke Prevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0137533.
 33. Elsherbiny N.M., Sharma I., Kira D. et al. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules.* 2020; 10(3): 393.
 34. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4): 867.
 35. Ghoual A., Moudilou E., Cherifi MEH. et al. The role of homocysteine in seminal vesicles remodeling in rat. *Folia Histochem Cytobiol.* 2017; 55(2): 62–73.
 36. Gunduz M., Gunduz E., Kircelli F. et al. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 109797.
 37. Hannibal L., Blom H.J. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons? *Mol Aspects Med.* 2017; 53: 36–42.
 38. Hasan T., Arora R., Bansal A.K. et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med.* 2019; 51(2): 1–13.
 39. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *PhysiolRev.* 2019; 99(1): 555–604.
 40. Ji Y., Lyu P., Jin W. et al. Homocysteine: A modifiable culprit of cognitive impairment for us to conquer? *J Neurol Sci.* 2019; 404: 128–36.
 41. Jiang H., Li C., Wei B. et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 17(3): 523–6.
 42. Jing M., Rech L., Wu Y. et al. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation on homocysteine levels and related enzyme expression in rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 30: 77–82.
 43. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K. et al. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 40(12): 2474–81.
 44. Kaya B., Ates E., Paydas S. et al. Evaluation of the Relationship Between Homocysteine, Parathormone, Vitamin D₃, and Bone Mineral Densitometry in Recipients of Kidney Transplant. *Transplant Proc.* 2019; 51(7): 2324–9.
 45. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy — A Review. *Nutrients.* 2016; 8(2): 68.
 46. Kim K., Mills J.L., Michels K.A. Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *J Acad Nutr Diet.* 2020; 120(5): 885–92.
 47. Kirac D., Negis Y., Ozer N.K. Vitamin E attenuates homocysteine and cholesterol induced damage in rat aorta. *Cardiovasc Pathol.* 2013; 22(6): 465–72.
 48. Krishnaveni G.V., Veena S.R., Johnson M. et al. Maternal B12, Folate and Homocysteine Concentrations and Offspring Cortisol and Cardiovascular Responses to Stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(7): e2591–9.
 49. Langan R.C., Zawistoski K.J. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011; 83(12): 1425–30.
 50. Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1): 176.
 51. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension-A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *J Obstet Gynaecol India.* 2016; 66(Suppl 1): 167–71.
 52. Mishra J., Tomar A., Puri M. et al. Trends of folate, vitamin B₁₂, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *Am J Hum Biol.* 2020; 32(5): e23388.
 53. Mutairi Al. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020; 12: DOI: 10.1177/11795735209622300.
 54. Noll C., Lacraz G., Ehses J. et al. Early reduction of circulating homocysteine levels in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous nonobese model of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812(6): 699–702.
 55. Nwogu C.M., Okunade K.S., Adenekan M.A. et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Ann Afr Med.* 2020; 19(2): 113–8.
 56. Onyemelukwe O.U., Maiha B.B. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians. *Afr Health Sci.* 2020; 20(1): 324–37.
 57. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016; 17(2): 317–24.

-
58. Rehman T., Shabbir M.A., Inam-Ur-Raheem M. et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci Nutr.* 2020; 8(9): 4696–4707.
59. Schiuma N., Costantino A., Bartolotti T. et al. Micronutrients in support to the one carbon cycle for the modulation of blood fasting homocysteine in PCOS women. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(6): 779–86.
60. Takahashi N., Li F., Fushima T. et al. Vitamin B₃ Nicotinamide: A Promising Candidate for Treating Preeclampsia and Improving Fetal Growth. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 244(3): 243–8.
61. Yilmaz M., Arikan S., Türkön H. Plasma homocysteine levels in patients with keratoconus. *ClinExpOptom.* 2020; 103(6): 804–7.
62. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V. et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2019; 26(16): 2948–61.