

Гипергомоцистеинемия и процессы перекисного окисления липидов при стабильных формах ишемической болезни сердца

О.Л. Белая¹, Н.В. Федорова², И.Г. Фомина¹

¹Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова; ²НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета. Москва, Россия

Hyperhomocysteinemia and lipid peroxidation in stable coronary heart disease

O.L. Belaya¹, N.V. Fedorova², I.G. Fomina¹

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow State University. Moscow, Russia

Цель. Сравнительное изучение содержания гомоцистеина, липидов и продуктов их перекисного окисления (ПОЛ) в плазме крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – стабильной стенокардией с дислипидемией, и у практически здоровых лиц.

Материал и методы. В исследование включены 30 больных ИБС: стенокардией II-III функциональных классов (ФК) и 15 практически здоровых человека. Общепринятыми методами определяли содержание в плазме крови липидов, продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), коагуло-фибринолитические показатели; уровень гомоцистеина – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. У 86,7% больных ИБС – стенокардией II-III ФК, выявлен достоверно более высокий уровень гомоцистеина и МДА по сравнению со средней концентрацией таковых у здоровых людей, а у 30% – выше общепринятой нормы. Установлена корреляционная зависимость между содержанием гомоцистеина в плазме крови и процессами ПОЛ у больных ИБС ($r=0,59$). Нагрузка метионином позволяет выявить скрытую гипергомоцистеинемия.

Заключение. Больные ИБС – стабильной стенокардией II-III ФК, с гиперхолестеринемией и гиперлипипероксидемией имеют достоверно более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с практически здоровыми людьми ($p<0,001$).

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов.

Aim. To compare homocysteine, lipids, and lipid peroxidation (LP) products' levels in plasma of coronary heart disease (CHD) patients with stable angina and dyslipidemia, and relatively healthy individuals.

Material and methods. The study included 30 CHD patients (Functional Class, FC, II-III angina) and 15 relatively healthy volunteers. Plasma levels of lipids, LP products (malone dialdehyde, MDA), homocysteine (by highly effective liquid chromatography method), as well as coagulation and fibrinolysis parameters were measured.

Results. In 86,7% of CHD patients with II-III FC angina, homocysteine and MDA levels were significantly higher than in healthy controls, and in 30% these levels were higher than standard norm. Plasma homocysteine levels correlated with LP activity in CHD patients ($r=0,59$). Methionine load test helped to diagnose latent hyperhomocysteinemia.

Conclusion. CHD patients with II-III FC angina, hypercholesterolemia and hyperlipoperoxidemia had significantly higher homocysteine levels, compared to relatively healthy individuals ($p<0,001$).

Key words: Homocysteine, hyperhomocysteinemia, coronary heart disease, lipid peroxidation.

В последние годы к числу факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) при атеросклерозе коронарных артерий (КА) стали относить гипергомоцистеинемию (ГГЦ), являющуюся следствием врожденных или приобретенных, эндогенных и экзогенных нарушений метаболизма аминокислоты метионина [1,12,13].

При редко встречающейся врожденной гомозиготной форме наблюдается ранний атеросклероз, инфаркты миокарда (ИМ) или мозга на фоне выраженной ГГЦ и гомотеинурии, развивающихся в связи с дефектом всех трех каналов метаболизма гомотеина: дефицита цистатионин- β -синтетазы (кофактора витамина В₆), метилентетрагидрофолатредуктазы (кофактора фолиевой кислоты) и метионинсинтетазы (дефект метаболизма витамина В₁₂) [14].

Наиболее часто к умеренному повышению гомотеина приводит ферментопатия, при которой происходит мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Наряду с умеренной ГГЦ у таких лиц имеются и другие (ФР) – сахарный диабет (СД), гиперлипидемия, и тяжелый коронарный атеросклероз.

Важное значение в развитии ГГЦ имеет питание: недостаточное употребление фолатов с пищей, перегрузка пищей, богатой метионином, уменьшение катаболизма гомотеина вследствие поражения почек [15-17]. ГГЦ можно обнаружить при псориазе, онкопроцессах, гипотиреозе, лекарственных воздействиях, при В₁₂ и фолиеводефицитных анемиях. Частота выявления ГГЦ составляет ~ 5% в общей популяции. Этот показатель достигает 13-47% у больных ИБС и цереброваскулярными заболеваниями. В исследовании [19] показана тесная взаимосвязь между уровнем гомотеина и острыми сосудистыми катастрофами.

Наиболее достоверные сведения связи между ГГЦ и развитием ИБС получены по данным мета-анализа 27 исследований с участием 4000 субъектов [2,8-10,12]. В широкомасштабном, проспективном исследовании [2] было показано, что риск развития ИБС у мужчин среднего возраста действительно зависит от степени повышения уровня гомотеина в крови, однако существенный риск смерти от ИБС отмечен лишь в подгруппе с самым высоким уровнем гомотеина (>15,17 мкмоль/л). Была продемонстрирована также линейная зависимость между концентрацией гомотеина

на в плазме и риском развития ИБС: при повышении концентрации гомотеина на 5 мкмоль/л риск развития ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения увеличивается на 1/3 [18].

В отечественной литературе представлены результаты исследований по изучению содержания гомотеина при атеросклерозе КА и ИБС [20,21].

Роль ГГЦ в патогенезе атеросклероза и ИБС связывают со свойственной этим заболеваниям интенсификацией свободнорадикальных реакций с образованием активных форм кислорода, вызывающих дисфункцию эндотелия (ДЭ) [11,20]. Плазменный цистеин – гомотеиновый дисульфид подвержен аутоокислению и оказывает проокислительное действие. Перекисные радикалы, образующиеся в результате аутоокисления гомотеина, существенно влияют на метаболизм оксида азота (NO), участвующего в таких важнейших физиологических функциях организма как вазодилатация и снижение агрегационной способности тромбоцитов. Повышение уровня гомотеина плазмы существенно увеличивает вероятность развития тромбозов, а также способствует атеросклеротической трансформации сосудистой стенки [6,7].

При ГГЦ в мембранах клеток и межклеточном пространстве накапливаются липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП), уменьшается продукция серосодержащих гликоаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенки сосуда, активации процессов пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) [3].

Вопрос о сочетании ГГЦ с гиперпероксидемией и легко окисляющимися липидами у больных стенокардией представляет научный интерес, поэтому были изучены содержание гомотеина, интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), некоторые факторы гемостаза и их взаимосвязь при стабильных формах ИБС и у практически здоровых людей.

Цель исследования – сравнительное изучение уровня гомотеина, липидов и продуктов ПОЛ в плазме крови больных ИБС – стабильной стенокардией II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, с дислипидемией и у практически здоровых лиц.

Материалы и методы

В исследование включены 30 больных ИБС (основная группа): стабильной стенокардией II ФК (n=20) и III ФК (n=10) в возрасте 42-72 лет (средний возраст $54,9 \pm 4,2$), мужчин – 17, женщин – 13, и 15 практически здоровых людей (контрольная группа) в возрасте 18-45 лет (средний возраст $33,8 \pm 4,7$), мужчин – 9, женщин – 11.

Диагноз ИБС, включая ФК стенокардии, устанавливался в соответствии с критериями Канадской классификации 1987г и Рекомендациями ВНОК РФ 2005г на основании типичных клинических проявлений стенокардии, с учетом анамнестического указания на перенесенные ИМ, анализа жалоб, наличия ФР, исследования липидов крови, данных инструментального обследования: электрокардиограммы, доплер-эхокардиографии, холтеровского мониторинга (ХМ), тестов с физической нагрузкой (ФН).

Критериями исключения служили имевшиеся у больных:

- признаки недостаточности кровообращения – III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), II-III ФК по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко;
- онкологические заболевания, и, в частности, лейкозы;
- В₁₂-дефицитная анемия;
- прием метатрексата, поскольку он влияет на метаболизм гомоцистеина;
- острые и обострения хронических заболеваний в период наблюдения: бронхит, пневмония, пиелонефрит;
- ревматические заболевания;
- заболевания эндокринной системы: СД, гипотиреоз, метаболический синдром.

Клиническая характеристика больных ИБС представлена в таблице 1.

Всем больным проводилось исследование общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), малонового диальдегида (МДА), характеризующего процессы ПОЛ, а также коагуляционно-фибринолитических показателей крови общепринятыми методами.

Определение уровня гомоцистеина. Забор крови для анализов производился натощак после 10-12 часового голодания и через 4-8 часов после нагрузки метионином. Образцы крови с добавлением 3,8% цитрата натрия немедленно центрифугировались при частоте 3 тыс. оборотов в минуту в течение 3 минут. Это позволяло исключить выход гомоцистеина в плазму из клеток крови. Полученная плазма замораживалась в контейнерах при температуре -28°C и хранилась не более 2 месяцев после заморозки. В образцах плазмы определялся общий плазменный гомоцистеин, в состав которого входит свободная, протеин-связанная и дисульфидно-связанная фракции, методом жидкостной хроматографии высокого разрешения с фотометрической детекцией на компьютерной системе Милихром 01.

Нагрузка метионином. Пероральная нагрузка таблетированным метионином из расчета 0,1 г/кг массы тела выполнена 5 пациентам с ИБС и 2 лицам из контрольной группы. Взятие крови на анализ содержания гомоцистеина проводилось за 12 часов до приема метионина и через 2-4 часа после его приема.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере с помощью

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных ИБС

Показатели	Больные ИБС (n=30)
Средний возраст, годы	$52,9 \pm 5,6$
Давность заболевания ИБС	$3,5 \pm 0,9$
ИМ в анамнезе	6
АГ II-III ст.	18
Нарушение проводимости (неполная блокада левой ножки пучка Гиса)	1
Наджелуд.экстрасистолия	8
Желуд. экстрасистолия	2
Лечение нитратами	10
Лечение ИАПФ	18
Лечение β -адреноблокаторами	8

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

программы Statistica 6.0 с применением стандартных методов обработки информации. При статистическом анализе использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты и обсуждение

Уровень гомоцистеина у больных ИБС колебался от 1,6 до 49,3 нмоль/мл, среднее значение $15,8 \pm 4,8$ нмоль/мл, что оказалось достоверно выше показателя у практически здоровых людей контрольной группы ($p < 0,001$). Колебания концентрации гомоцистеина у здоровых людей составили 1,83-6,7 нмоль/мл, средний уровень - $3,9 \pm 0,9$ нмоль/мл. Полученные результаты у больных ИБС распределились следующим образом: 1,6-3,9 у 4 (13,3%) больных; 3,91-15,0 (верхняя граница общепринятой нормы гомоцистеина) – у 17 (56,7%); $> 15,0$ – у 9 больных (30%).

Анализ полученных данных показывает, что уровень гомоцистеина у 86,7% больных стенокардией II-III ФК повышен по сравнению со средним уровнем такового у здоровых людей, а у 30% - выше общепринятой нормы.

Содержание гомоцистеина у обследованных больных ИБС и здоровых лиц, а также состав липидов, продуктов ПОЛ, коагуляционно-фибринолитические показатели представлены в таблице 2.

Больные ИБС имели достоверно более высокие уровни ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП, МДА по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Коагуляционно-фибринолитические показатели больных ИБС и здоровых лиц отличались друг от друга недостоверно. Только фибринолитическая активность (ФА) у боль-

Таблица 2

Средние значения биохимических и коагуляционно-фибринолитических показателей крови и плазмы у обследуемых на содержание гомоцистеина больных ИБС (стенокардией II-III ФК) и контрольной группы

Показатель состава	Больные стабильной стенокардией II- III ФК (n=30)	Контрольная группа (n=15)
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,8 ± 4,8* *	3,9 ± 0,9
ОХС, ммоль/л	6,3 ± 0,5*	4,8 ± 0,5
ТГ, ммоль/л	2,1 ± 0,3*	1,4 ± 0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	4,3 ± 0,4*	3,1 ± 0,5
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 ± 0,09	1,1 ± 0,1
АЧТВ, сек	38,3 ± 1,0	39,5 ± 1,5
ТВ, мин	13,7 ± 0,8	13,7 ± 0,4
Фибриноген, г/л	4,2 ± 0,3	3,9 ± 0,3
ПТИ, %	94,9 ± 3,0	95,1 ± 3,5
ФА	201,5 ± 5,8*	192,7 ± 5,6
МДА, нмоль/мг белка	0,12 ± 0,03* *	0,02 ± 0,005

Примечание: различия между группами достоверны: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс.

ных ИБС была достоверно выше таковой в контрольной группе ($p < 0,05$).

Проведенные исследования свидетельствуют о более интенсивных процессах ПОЛ у больных ИБС с ГГЦ. Известно, что аутоокисление гомоцистеина вызывает образование в плазме крови свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на мембраны клеток и усиливающих атерогенез. У всех обследованных больных ИБС с ГГЦ, особенно при стенокардии III ФК ($n=10$), уровень МДА оказался достоверно более высоким, чем у лиц с нормогомоцистеинемией.

При проведении множественного регрессивного корреляционного анализа полученных результатов у больных ИБС установлена прямая взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в плазме крови и уровнем МДА ($r=0,6$), содержанием ТГ ($r=0,4$); между содержанием гомоцистеина и фибриногена ($r=0,48$); концентрацией ОХС и МДА ($r=0,3$), что представлено в таблице 3. Корреляционная зависимость между возрастом, содержанием ОХС, ХС ЛНП и гомоцистеина у больных ИБС в настоящем исследовании отсутствовала.

У обследованных здоровых лиц была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнями гомоцистеина и МДА ($r=0,6$), ОХС и МДА ($r=0,58$), ОХС и гомоцистеином ($r=0,56$), содержанием ХС ЛНП и гомоцистеина ($r=0,6$) (таблица 4). Обнаружена обратная взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина и некоторыми коагуляционно-фибринолитическими показателями: ТВ ($r=-0,27$), ФА ($r=-0,44$), хотя эти корреляции не являются значимыми, что можно объяснить количеством клинических наблюдений.

Изменение уровня гомоцистеина после метиониновых нагрузок

В процессе исследования некоторых сторон обмена гомоцистеина был использован метод изучения влияния острых нагрузок метионином. Использование нагрузки метионином позволяет дополнительно выявить еще около четверти лиц, склонных к ГГЦ [3]. В некоторых случаях обнаруживают повышенное содержание гомоцистеина после нагрузки метионином при нормальном его содержании натощак [4,5]. Исследования показали, что у больных стабильной стенокардией в отличие от практически здоровых лиц нарушено усвоение метионина. Это сопровождалось ГГЦ на фоне стандартной нагрузки метионином, проведенной у 6 больных ИБС с нормальным уровнем гомоцистеина в крови. Через 4 часа после приема метионина в дозе 0,1 мг/на кг веса у больных стенокардией уровень гомоцистеина в среднем повысился с $7,1 \pm 3,0$ мкмоль/л до $62,7 \pm 18,6$

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и липидов, продуктов ПОЛ, коагуляционно-фибринолитических показателей в крови и плазме больных ИБС

Показатели	ОХС	ТГ	ХС ЛНП	ХС ЛВП	МДА	АЧТВ	Фибриноген
Гомоцистеин	$r=0,19$ $p > 0,05$	0,4 $0,01 < p < 0,05$	0,1 $p > 0,05$	-0,25 $p > 0,05$	0,6 $p < 0,001$	-0,29 $p > 0,05$	0,48 $0,001 < p < 0,01$

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона.

мкмоль/л, т.е. в 13,7 раз (таблица 5). У 2 практически здоровых лиц, получивших нагрузку метионином, концентрация гомоцистеина повысилась незначительно.

Эти данные о нарушении утилизации и превращениях гомоцистеина в метионин свидетельствуют о слабости ферментативной системы: МТГФР, метионинсинтетазы, кофакторов витамина В₁₂ и донора метильной группы — 5-метилтетрагидрофолатата и цистатионинсинтетазы в присутствии витамина В₆.

В нормальных условиях гомоцистеин метаболизируется в ходе двух основных реакций: реметилирования и сульфурирования. Метильная группа, образующаяся в результате реакции реметилирования гомоцистеина, участвует более чем в 100 реакциях, включая метилирование нуклеиновых кислот — дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот (ДНК, РНК), фосфолипидов, катехоламинов, полисахаридов, креатинина, миелина, холина и др. Реакция сульфурирования происходит при участии фермента цистатионинсинтетазы в присутствии витамина В₆. В результате сульфурирования гомоцистеин превращается в цистеин с образованием глутатиона и таурина. Глутатион — важнейший участник антиокислительных реакций и оказывает васкулопротективное действие [23]. ГГЦ сопровождает окислительный стресс, что подтверждается настоящим исследованием. В работе показана прямая корреляционная зависимость между уровнем гомоцистеина и содержанием продуктов ПОЛ при ИБС — стабильной и нестабильной стенокардии [22].

Рядом авторов продемонстрировано прямое токсическое действие ГГЦ на эндотелий. Доказано усиление пролиферации ГМК и коллагена, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, снижение содержания NO и аденозина [24,25]. Выявлено, что ГГЦ у пациентов с синдромом X может служить основной причиной, приводящей к нарушению синтеза NO и ДЭ [20]. В условиях искусственной ГГЦ (нагрузка метионином) происходит достоверное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии у больных с синдромом X, при этом эндотелий-независимая дилатация (ЭНЗВД) не изменяется [20]. В настоящее время получены весомые доказательства о влиянии гомоцистеин-снижающей терапии на уменьшение рестенозов после выполнения коронарной баллонной ангиопластики [23].

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи между содержанием гомоцистеина и липидов, продуктов ПОЛ, коагуляционно-фибринолитических показателей в крови и плазме практически здоровых лиц

Показатели	Гомоцистеин	Достоверность
ОХС	r=0,56	0,01<p<0,05
ТГ	0,13	p>0,05
ХС ЛНП	0,6	0,01<p<0,05
ХС ЛВП	-0,1	p>0,05
МДА	0,6	0,01<p<0,05
АЧТВ	0,39	p>0,05
ТВ	-0,27	p>0,05
Фибриноген	0,48	0,001<p<0,01
ПТИ	0,12	p>0,05
ФА	-0,44	p>0,05

Примечание: ТВ — тромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 5

Среднее содержание гомоцистеина плазмы крови у больных ИБС до и после нагрузки метионином

Показатель	До нагрузки	После нагрузки
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,1±3,0	62,7±18,6

Таким образом, у 30% обследованных больных ИБС содержание гомоцистеина в сыворотке крови превышает общепринятые нормы, а при нагрузке метионином выявляется скрытая ГГЦ. Повышенный уровень гомоцистеина у больных ИБС, стабильной стенокардией II-III ФК, сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ. Поэтому контроль содержания гомоцистеина и продуктов ПОЛ необходим у данной категории больных.

Выводы

Больные ИБС — стабильной стенокардией II-III ФК с гиперхолестеринемией и гиперлипопероксидемией, имеют достоверно более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с практически здоровыми людьми (p<0,001).

Содержание гомоцистеина у больных ИБС прямо коррелирует с содержанием ТГ (r=0,4), МДА (r=0,6) и фибриногена (r=0,48), а у здоровых лиц с уровнем ОХС (r=0,56) и ХС ЛНП (r=0,59).

У больных ИБС — стабильной стенокардией II-III ФК, с нормальным содержанием гомоцистеина в сыворотке крови применение нагрузки метионином в дозе 0,1 мг на 1 кг веса через 4 часа приводит к повышению среднего уровня гомоцистеина в 13,7 раз.

Литература

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
2. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 867-70.
3. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. Москва «Реафарм» 2002; 48 с.
4. Candito M. Total plasma homocysteine determination by liquid chromatography before and after methionine loading. Results in cerebrovascular disease. *J Chromat B* 1997; 692: 213-6.
5. Refsum H. Homocysteine and cardiovascular disease. *An Rev Med* 1998; 22: 4931-62.
6. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 65-76.
7. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haem* 2000; 22: 133-43.
8. Puddu P. Homocysteine and risk for atherothrombotic events. *Cardiologia* 1999; 44: 627-31.
9. Uel PM, Refsum H. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. Ed. R.V. Francis Jr. New York; Dek Ker 1992; 183-236.
10. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-80.
11. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-9.
12. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клин мед* 2001; 6: 7-14.
13. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Роль гомоцистеина и тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. *Кардиология* 2001; 3: 56-61.
14. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthetase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
15. Verhoef P, Meleady R, Daly LE, et al. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 1234-44.
16. Norlund L, Grubb A, Fex G, et al. The increase of plasma homocysteine concentration with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175-81.
17. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия — кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных. *Кардиоваск тер профил* 2002; 3: 85-95.
18. Boushey CJ, Beresford SAA., Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
19. Nygard O, Nordrehaug LE, Refsum N, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
20. Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Гипергомоцистеинемия у больных с кардиальным синдромом Х. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2: 75-7.
21. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Чернина Г.В. и др. Гомоцистеин у больных ИБС молодого возраста. *Мат Рос нац конгр кардиол*. Москва 7-9 октября 2003; 115.
22. Белая О.Л., Федорова Н.В. Изучение содержания гомоцистеина, липидов и продуктов их перекисного окисления в сыворотке крови у больных стабильной и нестабильной стенокардией. *Клин мед* 2005; 11: 57-60.
23. Котельников М.В. Гипергомоцистеинемия — мост от теории к практике в лечении тромбофилий. *Кардиология* 2004; 44(10): 102-5.
24. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, et al. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an affect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 38: 1156-60.
25. Mudd SH, Levy HL, Kraus J. Disorders of Transsulfuration. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Eds. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Vale. NY: McGraw-Hill 2001; 2007-56.

Поступила 25/11-2005
Принята к печати 17/02-2006