УДК 616.13.002

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ ПРОЦЕСІ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Л. Н. Приступа, *д-р мед. наук, професор;*
А. В. Грек, *аспірант;*
Ю. О. Атаман, *канд. мед. наук,*
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

У статті здійснено аналіз наукових поглядів на значення гомоцистеїнемії в атеросклеротичному процесі. Показано, що підвищений рівень гомоцистеїну може спричинювати ендотеліальну дисфункцію, що має своїм наслідком посилення атерогенезу. Гомоцистеїнемія може мати важливе прогностичне значення. В обраній тематиці визначено проблемні питання, окреслено можливі перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: *гомоцистеїнемія, ендотеліальна дисфункція, атеросклероз.*

В статье осуществлен анализ научных взглядов на значение гомоцистеинемии в атеросклеротическом процессе. Показано, что повышенный уровень гомоцистеина может приводить к эндотелиальной дисфункции, что имеет своим следствием усиление атерогенеза. Гомоцистеинемия может иметь важное прогностическое значение. В выбранной тематике определены проблемные вопросы, намечены возможные перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: *гомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз.*

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) атеросклеротичного генезу та їх ускладнення є основними причинами смертності населення у світі [1, 2], тому триває пошук факторів ризику, своєчасне виявлення яких дозволило б знизити рівень смертності від цих захворювань.

Серед великої кількості сучасних теорій патогенезу атеросклерозу чільне місце нині займає концепція, яка розглядає атеросклеротичний процес як запалення, що виникає в артеріальній стінці внаслідок її ушкодження [3]. Власне започаткував цю теорію («локального запалення») ще Р. Вірхов, який висловив припущення, що численні патогенні агенти ушкоджують клітини та інтерстиціальну речовину сполучної тканини артерій. Унаслідок альтерації розвиваються місцеве запалення судинної стінки і дистрофічні зміни в ній [4, 5]. Теорія набула нового розвитку в 1974 році, коли R. Ross та A. Glomset запропонували теорію «відповіді на ушкодження», згідно з якою, ініціатором атеросклеротичного процесу завжди є ушкодження цілісності ендотелію артерій [6]. Однак пізніше в численних наукових дослідженнях було встановлено, що ініціатором атерогенезу є не стільки пошкодження ендотелію, скільки його дисфункція – порушення рівноваги протилежно діючих медіаторів, що порушує кардіоваскулярний гомеостаз [7, 8, 9, 10].

Нині встановлено, що судинний ендотелій являє собою систему, яка динамічно змінюється, структурні та функціональні властивості якої тісно пов'язані з численними локальними і системними стимулами, та що фенотипове модулювання ендотелію при дисфункціональному стані може стати патогенетичним чинником ризику ураження судин [56]. Ендотеліоцити продукують ряд фізіологічно активних речовин. Серед них оксид азоту, що викликає розслаблення гладких міоцитів, зумовлюючи цим розширення судин, та ендотеліни, які мають протилежну, судинозвужувальну дію. Простацикліни та тромбомодуліни, що виділяються судинним ендотелієм у фізіологічних умовах, протидіють агрегації тромбоцитів. У разі ушкодження судинної стінки продукція простациклінів та тромбомодулінів пригнічується, проте активується виділення тромбопластину, фактора активації

тромбоцитів та фактора фон Віллербанда, які сприяють агрегації тромбоцитів і згортанню крові. За участі інших фізіологічно-активних речовин — селектинів — ендотеліоцити сприяють адгезії до своєї поверхні і подальшому проникненню до місця запалення нейтрофілів ацидофілів крові. У нормі судинний ендотелій непроникний для компонентів крові. Однак під впливом ряду чинників, зокрема гістаміну, ендотеліоцити втрачають контакти між собою і скорочуються. Це призводить до виходу водної частини і білків плазми крові у міжклітинне середовище і виникнення набряків. Ендотелій контролює всю систему кровообігу, беручи участь у регуляції судинного тонусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, здійснюючи бар'єрні функції. Ендотелій судин відіграє ключову роль у підтримці нормального їх функціонування за допомогою синтезу вазоактивних субстанцій, в першу чергу оксиду азоту і ендотеліну, що регулюють судинний тонус, агрегацію тромбоцитів і проліферацію гладком'язових елементів судинної стінки.

Ендотеліальна дисфункція є порушенням взаємовідношень між факторами, що підтримують гомеостаз судинної стінки, речовинами, які регулюють численні функції ендотелію. Спільним для патологічних процесів, що визначають дисфункцію ендотелію, є те, що усі вони не тільки сприяють атеросклерозу, а й можуть започатковувати розвиток цього процесу в судинній стінці. Порушення функції ендотелію відіграють важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, периферійного атеросклерозу, судинної деменції тощо [11, 12]. Ряд авторів вказують на взаємозв'язок між дисфункцією ендотелію і розвитком серцево-судинних ускладнень, асоційованих із гострими несприятливими серцево-судинними процесамі [12, 13, 14]. Порушення функціонального стану ендотелію описані також при інших різноманітних патологічних станах, таких, як гіперхолестеринемія, хронічна серцева недостатність (ХСН), цукровий діабет [5, 6]. Відомо, що в уражених артеріосклерозом коронарних артеріях порушення ендотелійзалежних реакцій сприяє збільшенню вазоконстрикції, зменшує локальний кровотік і приводить до преактивації циркулюючих тромбоцитів. Порушена вазодилатація може знижувати поріг стенокардії у пацієнтів під час навантаження і збільшувати чутливість стінки кровоносної судини до вазоконстрикторних впливів. При цьому показано, що дисфункція ендотелію виявляється вже на ранніх стадіях хвороби. Тому глибоке розуміння механізмів ендотеліальної дисфункції, що призводить до розвитку захворювань серця і судин, дозволить домогтися більш ефективної їх профілактики та терапії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізувати наукові дані літературних джерел інформації щодо клінічного значення підвищеного рівня гомоцистеїну в сироватці крові при розвитку атеросклерозу, окреслити можливі перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано у базах даних MedLine, PubMed, EMBASE, Web of Science роботи ряду вітчизняних та зарубіжних авторів, опублікованих українською, російською та англійською мовами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед великої кількості факторів, що можуть спричиняти дисфункцію ендотелію (високий рівень ліпопротеїдів низької густини та модифікованих ліпопротеїдів низької густини [16, 17, 18], збільшення кількості вільних радикалів у крові [19, 20], інфікування Chlamidia pneumonia [21, 22], особливе місце займає гомоцистеїнова теорія. Згідно з цією теорією, речовина гомоцистеїн є основним етіологічним чинником порушення функції ендотелію [3,2 5]. Слід зазначити, що вивчення дії цієї речовини на організм людини розпочалося досить недавно, із 60-х років XX століття.

У 1969 році McCully у своїй праці описав захворювання у новонароджених, пов'язане з порушеннями обміну кобаламіну, та у дітей з недостатністю ферменту цистатіонін-β-синтази, характерними ознаками якого були гіпергомоцистеїнемія, ураження судин із проліферацією гладком'язових клітин, прогресуючим атеросклерозом, оклюзією судин та порушеннями гемостазу [23]. Починаючи з цієї праці, він послідовно розвиває гомоцистеїнову теорію атерогенезу [24].

Відомо, що гомоцистеїн – це амінокислота з формулою $HSCH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$, що утворюється в процесі обміну метіоніну і цистеїну. Метіонін, що надходить до організму з їжею в складі білка, метаболізується з утворенням S-аденозилгомоцистеїну, який у результаті гідролізу перетворюється в гомоцистеїн. У плазмі крові відновлений гомоцистеїн наявний у невеликих кількостях – 1–2%. Приблизно 20% перебуває в окисненому стані, переважно у вигляді змішаного дисульфіду цистеїнгомоцистеїну і гомоцистину. Близько 80% гомоцистеїну зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном, утворюючи дисульфідні зв'язки з цистеїном-34. У процесі метаболізму цієї амінокислоти важливу роль відіграють вітаміни B6, B12 та фолієва кислота.

В організмі метаболізм гомоцистеїну відбувається у трьох напрямках: або він перетворюється на метіонін (шлях реметилювання), або включається в цикл синтезу цистеїну (і відповідно глутатіону), або в незміненому вигляді дифундує в позаклітинному середовищі. Третій шлях вважається безпосередньою причиною підвищення загальної концетрації гомоцистеїну в позаклітинних рідинах (плазма і сеча) [56].

Синтез метіоніну з гомоцистеїну вимагає наявності 5,10-метилентетрагідрофолату та 5-метилтетрагідрофолату. Реметилювання гомоцистеїну в метіонін каталізує цитоплазматичний фермент метіонін-синтазу (MR). Для роботи ферменту необхідний метилкобаламін, дериват вітаміну B12. Метіонін-синтаза забезпечує перетворення гомоцистеїну в метіонін за допомогою реакції, в якій метилкобаламін відіграє роль проміжного переносника метильної групи. При цьому відбувається окиснення кобаламіну, і фермент MR переходить у неактивний стан. Відновлення функції ферменту можливо у ході реакції метилювання за участі ферменту метіонін-синтази-редуктази. Донором метильної групи є активована форма метіоніну – S-аденозилметіонін, яка використовується також для метилювання інших сполук: ДНК, РНК, білків і фосфоліпідів. Ключову роль у синтезі метіоніну з гомоцистеїну відіграє ензим 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), який відновлює 5,10-метилентетрагідрофолат до 5-метилтетрагідрофолату, що є донором метильної групи, необхідної для реметилювання гомоцистеїну.

Концентрація гомоцистеїну у здорових осіб має добові коливання і залежить від віку і статі. Так, у людей, молодших за 30 років, рівень гомоцистеїну становить 4,6–8,1 мкмоль/л, старших 60 років – 5,8–11,9 мкмоль/л, у чоловіків віком 30–59 років – 4,5–7,9 мкмоль/л, а в жінок цього ж віку – 6,3–11,2 мкмоль/л. Вважають, що більш низький рівень гомоцистеїну у жінок зумовлений особливостями травлення і гормональним станом [11].

Концентрація гомоцистеїну у крові 10 мкмоль/л є межовим рівнем, особливо за наявності таких чинників: зниженої функції нирок, серцево-судинної патології, наявності гіпотиреозу, гіперурикемії або подагри [11]. Про наявність гомоцистеїнемії йдеться тоді, коли концентрація гомоцистеїну у крові перевищує 15 мкмоль/л. За рівня гомоцистеїну в крові 15–30 мкмоль/л має місце помірна гомоцистеїнемія, 30–100 мкмоль/л – середня, понад 100 мкмоль/л – тяжка [3]. Плазмовий рівень гомоцистеїну корелює з рівнем креатиніну і обернено пропорційно залежить від гломерулярної фільтрації, що пояснює підвищення концентрації гомоцистеїну, наприклад у разі зниженої фільтрації нирок у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю.

Для ідентифікації прихованої (латентної) гомоцистеїнемії (наприклад, у практично здорових осіб із наявністю чинників ризику ішемічної хвороби серця)

використовують стрес-тест з метіоніном, суть якого полягає у тому, що обстежуваному дають перорально метіонін дозою 100 мг/кг маси тіла. Концентрацію в крові гомоцистеїну вимірюють до навантаження і кілька разів впродовж 4–6 год після приймання метіоніну. Проведення тесту показано пацієнтам, у яких рівень гомоцистеїну нормальний, але є інші (у тому числі генетичні) чинники ризику серцево-судинних захворювань [1, 15]. Забір крові в обстежуваного доцільно здійснювати в положенні лежачи на спині, оскільки рівень гомоцистеїну у горизонтальному положенні в середньому на 2,1 мкмоль/л менший за такий у вертикальному положенні [11]. Як антикоагулянт використовують етилендіамінтетраоцтову кислоту або цитрат натрію. Для сепарації клітинних елементів крові від плазми рекомендують утримувати пробірку з кров'ю в льоду і лише потім її центрифугувати. Після відділення плазми концентрація гомоцистеїну у ній залишається стабільною впродовж трьох днів за кімнатної температури і впродовж кількох тижнів за температури +2...+4 °С [11]. Основними методами ідентифікації гомоцистеїну у плазмі крові є метод рідинної або газової хроматографії та імуноферментний аналіз [58].

У процесі окиснення гомоцистеїну плазми крові утворюються вільні радикали, токсичні для клітин ендотелію [27, 28]. Наслідками пошкодження ендотеліальної вистілки судин є проліферація гладеньком'язових клітин, а також стимуляція тромбоцитів і лейкоцитів. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано також посилення гіперплазії неоінтими після пошкодження судини на тлі високої гомоцистеїнемії [29].

Гомоцистеїн сприяє утворенню дисульфідних похідних білків, накопиченню в мембранах клітин і міжклітинному просторі ліпопротеїнів низької та дуже низької густини та їх окисненню, а також зменшенню синтезу сірковмісних глікозаміногліканів, що призводить до зниження еластичності стінок судин. Окиснені ліпіди стимулюють експресію прозапальних цитокінів, безпосередньо інактивують оксид азоту, є цитотоксичними щодо ендотеліоцитів [30]. Судини поступово втрачають свою еластичність (зростає жорсткість судинної стінки), розвиваються загибель клітин медії та дилатація судин [31, 32, 33]. У ряді досліджень показана важлива роль гомоцистеїнемії в розвитку кальцифікації аорти за типом артеріосклерозу Менкеберга [34, 35]. Найбільше значення останній факт має для хворих із цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю та при артеріальній гіпертензії [5]. У праці Kullo I. J. (2006) простежується чіткий зв'язок між рівнем сироваткового гомоцистеїну та розвитком коронарної артеріальної кальцифікації [36]. Nah H. W. (2010) вказує на розвиток інтракраніальної артеріальної кальцифікації при накопиченні цієї амінокислоти, але переважно у людей похилого віку [37]. Гомоцистеїнемія асоційована з аортальною кальцифікацією та підвищеною схильністю до переломів трубчастих кісток [38].

Гомоцистеїн впливає також на іншу ланку патогенезу атеросклерозу – тромбогенез. З одного боку, пошкодження ендотелію сприяє активації деяких факторів гемостазу, з іншого – гальмує експресію тромбомодуліну на поверхні клітин [12, 25]. Крім того, в літературі є численні відомості про те, що гомоцистеїн підвищує агрегаційну здатність тромбоцитів та їх адгезивні властивості, порушує функцію тканинного активатора плазміногена, блокуючи його зв'язування з ендотеліоцитами [39, 40]. Крім того, за рахунок гомоцистеїн-індукованого ушкодження ендотелію ця амінокислота стимулює активацію деяких факторів згортання крові – проакцелерину (V) – за рахунок гомоцистеїн-індукованого ушкодження ендотелію, фактора Стюарта-Прауера (X), фактора Хагемана (XII) [41]. Таким чином, гомоцистеїнемія має важливе значення не тільки як фактор ушкодження ендотелію, а також як негативний чинник, що спричиняє дисрегуляцію судинного тонусу, порушення ліпідного обміну та патологію судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу.

Вивчаючи архівні матеріали пацієнтів, що страждали на гомоцистеїнурію та гіповітаміноз B12, D. E. L. Wilcken (1976) уперше прийшов до висновку, що ці захворювання асоційовані з тяжким склеротичним ураженням коронарних судин [42]. Ним були відмічені виражена проліферація гладком'язових клітин, прогресуючий аортальний стеноз, зміни системи гемостазу. Гомоцистеїнемія, атеросклероз та певні психічні розлади спостерігалися практично у всіх пацієнтів із генетичними дефектами метаболізму вітаміну B12 [43].

Останніми роками з'явилися численні дані, що свідчать про гомоцистеїн як незалежний модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань. Взаємозв'язок між підвищенням концентрації гомоцистеїну в плазмі крові та збільшенням ризику серцево-судинної патології був достовірно встановлений у Фремінгемському дослідженні (1996), виявлене статистично значуще збільшення частоти стенозів сонної артерії більше, ніж 25 % її діаметра при гомоцистеїнемії понад 14,4 мкмоль/л, при цьому одночасно була знижена концентрація фолієвої кислоти та вітаміну B6 [44].

Дослідження Merkel M. показало, що підвищений рівень гомоцистеїну призводить до триразового збільшення ризику кардіо- та цереброваскулярних хвороб, а значення гомоцистеїну є важливим для визначення прогнозу хворих з уже встановленим діагнозом серцево-судинного захворювання [45]. У ряді досліджень встановлено, що рівень гомоцистеїну корелює зі ступенем ураження вінцевих судин [46, 47].

Взаємозв'язок між підвищенням концентрації гомоцистеїну в плазмі крові і збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань був підтверджений у багатьох проспективних когортних дослідженнях, серед яких British United Provident Study, Tromso Study і British Regional Heart Study [24]. Згідно з цими спостереженнями, частота виявлення гомоцистеїнемії становить близько 5% у загальній популяції і досягає 13–47 % серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярними захворюваннями [48].

Переконливі докази зв'язку між серцево-судинними захворюваннями і гомоцистеїном отримані в ході проспективного когортного дослідження Physicians Health Study [48]. Було встановлено, що стандартизований показник відносного ризику подальшого розвитку ішемії міокарда у хворих із рівнем гомоцистеїнемії вище від 15,8 мкмоль/л становить 3,4 порівняно з тими хворими, у яких рівень гомоцистеїну перебуває в межах нормальних значень.

У деяких працях була виявлена така закономірність: при підвищенні рівня гомоцистеїну на 5 мкмоль/л ризик інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу зростає на третину, як і при підвищенні концентрації холестерину на 0,5 мкмоль/л [49]. Вираженість гомоцистеїнемії корелює з ризиком смерті в перші 5 років із моменту діагностики серцево-судинного захворювання [50]. Встановлено достовірний зв'язок між рівнем гомоцистеїну і смертністю у пацієнтів з ангіографічно підтвердженими захворюваннями коронарних артерій [47].

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні European Concerted Action Project Study підтверджено, що гомоцистеїнемія є фактором ризику ішемічної хвороби серця та є зіставною за прогностичним ефектом з іншими факторами ризику, такими, як паління, артеріальна гіпертензія, підвищений вміст ліпопротеїдів низької густини [51].

Порушення регуляції судинного тонусу та мікротромбоутворення призводить до порушення маткового і фетоплацентарного кровообігу, що може бути причиною безплідності і невиношування вагітності, у зв'язку з чим визначення рівня гомоцистеїну є актуальним навіть в акушерській практиці для прогнозування можливих ускладнень під час вагітності та пологів. Зміна рівня гомоцистеїну може бути також пов'язаною з нестачею фолатів, що мають множинні ефекти на внутрішньоутробний розвиток плода [57]. На більш пізніх термінах вагітності гіпергомоцистеїнемія є причиною розвитку хронічної фетоплацентарної недостатності, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода і, як наслідок,

внутрішньоутробної гіпотрофії плода. Підвищення рівня гомоцистеїну – одна з причин народження дітей із вадами розвитку (дефекти нервової трубки). Зважаючи на ці обставини, рекомендується перевіряти рівень гомоцистеїну у жінок-породіль, які мали акушерські ускладнення або мають родичів, у яких були інсульти, інфаркти та тромбози в досить ранньому віці.

Незважаючи на те, що переважна більшість оприлюднених досліджень підтверджують важливу патогенетичну та клінічну роль гомоцистеїнемії, в літературі наводяться також дані про відсутність її суттєвого впливу на серцево-судинні процеси. Зокрема, результати ретроспективних досліджень, наприклад K. J. Hardjai (1999), не виявили прямого зв'язку між рівнем гомоцистеїну та розвитком ішемічної хвороби серця [52]. Folsom A. R. зі співавторами в 1998 році опублікували результати проспективного дослідження, в якому засвідчили наявність зв'язку між вмістом у плазмі крові гомоцистеїну та розвитком патології коронарних артерій у жінок. У чоловіків таку закономірність підтвердити не вдалося. Дані, отримані автором, були підставою для припущення про те, що підвищення рівня гомоцистеїну є не причиною, а наслідком патологічних змін у коронарних артеріях [54].

Поясненням того, що не у всіх проспективних дослідженнях вдалося виявити зв'язок між рівнем гомоцистеїну та розвитком серцево-судинної патології, може бути те, що при цих дослідженнях обстежувані можуть змінювати фактори способу життя, таким чином, змінюючи чинники ризику. Зміна способу життя в процесі дослідження може призвести до значної зміни рівня гомоцистеїну з часом. Зокрема, про це свідчать результати дослідження Verhoef P. (1995), впродовж якого, у зв'язку з інформуванням пацієнтів, науковцям довелося декілька разів змінювати схему дослідження [55].

Таким чином, для встановлення клінічного значення гомоцистеїнемії в атеросклеротичному процесі необхідно продовжувати проводити подальші дослідження. Їх мета полягає у пошуку факторів ризику атеросклерозу, оптимальних шляхів профілактики та корекції судинних уражень.

ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу літературних джерел можна стверджувати, що підвищений рівень гомоцистеїну може призводити до ендотеліальної дисфункції, що сприяє посиленню атерогенезу.
2. У більшості популяційних досліджень встановлено, що гомоцистеїнемія може були важливим незалежним несприятливим фактором ризику серцево-судинних ускладень, зокрема інфаркту міокарда.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

З огляду на те, що певні автори заперечують прогностичне значення рівня гомоцистеїну в крові при серцево-судинній патології, необхідно проводити подальші дослідження в цьому напрямку. Перспективним є дослідження генетичного походження гомоцистеїнемії, зокрема впливу поліморфізму генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу на схильність до атеросклеротичних уражень, а також вивчення можливих шляхів корекції порушень обміну гомоцистеїну.

SUMMARY

CLINICAL SIGNIFICANSE OF HOMOCYSTEINE IN ATHEROSCLEROTIC PROCESS (LITERATURE REWIEV)

Prystupa L. N., Grek A. V., Ataman Y. O.,
Medical Institute of Sumy State University, Sumy

The scientific opinions on the importance of homocysteinemia in atherosclerotic process were analyzed. It is shown that elevated levels of homocysteine can be caused to endothelial dysfunction, which has resulted in increased atherogenesis. Homocysteinemia may have important prognostic value. In selected topics we identified issues, and outlined possible approaches for follow-up researches.

Key words: *homocysteine, endothelial dysfunction, atherosclerosis.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів / І. М. Горбась, О.М . Барна, В. Ю. Сакалош, М. А. Бакуменко // Ліки України. – 2010. – № 1. – С. 24–26.
2. Гайдаєв Ю. О. Проблеми здоров'я та напрямки його покращання в сучасних умовах / Ю. О. Гайдаєв, В. М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 7.
3. Клименко М.О. Атеросклероз як запалення / М. О. Клименко, Ю. А. Атаман // Експериметальна і клінічна медицина. – 2007. – № 4. – С. 3–11.
4. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в питаннях і відповідях // Вінниця : Нова книга. – 2010. – С. 337–338.
5. Быць Ю. В. Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосуди стой стенки / Ю. В. Быць, В. П. Пишак, А. В. Атаман. – Черновцы: Прут, 1999. – С. 8–10.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // Nature. – 1993.– Vol. 362. – P. 15–26.
7. Libby P. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions / P. Libby, G. K. Hansson // Lab. Invest. – 1991. – Vol. 64. – P. 46–53.
8. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group / F. Haverkate, S. G. Thompson, S. D. Pyke et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 462–466.
9. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P. M. Ridker, M. Cushman, M. J. Stampfer et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. - Vol. 336. - P. 344-349.
10. Gabay G. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / G. Gabay, I. Kushner // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, № 6. – P. 129–135.
11. Иванова О. В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов / О. В. Иванова, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов // Тер. архив. – 1997. – № 6. – С. 75–78.
12. Малая Л. Т. Ендотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков:Форсинг, 2000. – С. 34–35, 38–42.
13. Марков Х. М. О биорегуляторной системе L-аргинин – оксид азота / Х. М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1996. - № 1. - С. 11–16.
14. Bonetti P. O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2003. - Vol. 23. - P. 131–139.
15. Lusis A. J. Atherosclerosis / A. J. Lusis // Nature. - 2000. - Vol. 407. - P. 430-433.
16. Зенков Н. К. Окислительная модификация липопротеинов низкой плотности / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова // Успехи совр. биол. - 1996. - Т. 116. – С. 729–748.
17. Ильинская О. П. Старение эндотелия сосудов человека и атеросклероз / О. П. Ильинская // Клиническая геронтология. - 2002. - № 6. - С. 51–54.
18. Cardia G. Plasma lipid as a risk factor in peripheral vasculare disease / G. Gardia, D. Grisorio, G.Impedovo // Angiology. 1990. - Vol. 41, №. 1. - P. 1923.
19. Griendling K. K. Oxidative stress and cardiovascular disease K. K. Griendling, R. W. Alexander // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 111–118.
20. Crawford D. W. Arterial wall oxygenation, oxyradicals, and atherosclerosis / D. W. Crawford, D. H. Blankenhorn // Atherosclerosis. - 1991. - Vol. 89. - № 2-3. - P. 97–108.
21. Jackson L. A. Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis / L. A. Jackson., L. A. Campbell., R. A. Schmidt // Am. J. Pathol. - 1997. - Vol. 150. - P. 124–139.
22. Maeda N. Chlamidia neumoniaeseropositivity and early carotid atherosclerosis in suburban Japanese population / N. Maeda, Y. Sawauama // Atherosclerosis. – 2002.- Vol. 164, № 2. - P. 313-321.
23. McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis / K. McCully // American Journal Pathology.– 1969.– № 56.– P. 311–323.
24. McCully K. Chemical pathology of homocysteine. Atherogenesis. / K. McCully // Anal. Clinical Laboratory Sciense. – 1993. – № 23. – P.78–85.
25. Шевченко О. П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О. П. Шевченко, Г. А. Олефриенко // Лаборатория. – 2002. – № 1. – С. 4–12.
26. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study / A. G. Bostom, P. F. Jacques, M. R. Nadeau et al. // Atherosclerosis. –1995. –Vol. 116. –P. 128-136.
27. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции / Г. И. Сидоренко, А. Г. Мойсенок, М. Г. Колядко, С. Ф. Золотухина // Кардиология. – 2001. – №3. – С. 21-24.
28. Баранова Е. И. Клиническое значение гомоцистеинемии / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, №1. – С. 39–44.
29. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis / J. C. Tsai, M. A. Perrella, M. Yoshizumi et al. // Proceeding of the National Academy of Scienses USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 350–362.

30. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симвастатина / Е. В. Соболева // Рус. мед. журнал. – 2007. – №2. – С. 24–29.
31. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen / J. S. Stamler, J. A. Osborne, O. Jaraki et al. // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 78–85.
32. Bostom A. G. et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo /A. G Bostom // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 116. – P. 45–51.
33. Papatheodorou L. Vascular Oxidant Stress and Inflammation in Hyperhomocysteinemia /L. Papatheodorou, N. Weiss // Antioxidant Redox Signal. – 2007. – Vol. 9, № 11. – P.162–169.
34. Association of mild hyperhomocysteinemia with aortic calcification in hypercholesterolemic patients / N. Hirose, Y. Arai, T. Ishii et al. // J. Atherosclerosis Thrombosis. – 2001. – №8(3). – P.1206–1214.
35. Jamal SA. Hyperhomocysteinaemia and aortic calcification are associated with fractures in patients on haemodialysis / S.A. Jamal, R.E. Leiter, D.C. Bauer // Qjm. – 2005. – Vol. 98, №8. – P. 24–31.
36. Association of plasma homocysteine with coronary artery calcification in different categories of coronary heart disease risk / I. J. Kullo, J. Li, L. F. Bielac et al. // Mayo clin. Proc. – 2006. – №81 (2). – P. 177–182.
37. Nah H. W. Premature intracranial arterial calcification in a patient with hyperhomocysteinemia / H. W. Nah, S. K. Jong // Neurology. – 2010. – № 32 (1). – P. 23–28.
38. Jamal S. A. Hyperhomocysteinaemia and aortic calcification are associated with fractures in patients on haemodialysis / S. A. Jamal, R. E. Leiter, D. C. Bauer // Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 120, № 2. – P. 12–17.
39. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases / P. Hainaut, C. Jaumotte, D. Verhelst et al. // Thrombosis.– 2002. – Vol. 106, №2. – P. 120–125.
40. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis / A. Coppola, G. Davi, V. De Stefano et al. // Seminar Thrombosis Hemostasis. – 2000. – Vol. 26. – P. 234–239.
41. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature / E. Ernst, K. L. Resch // Ann. internal medicine.– 1993. – Vol. 118. – P.34–38.
42. Wilcken D. E. L. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism / D. E. L. Wilcken, B. Wilcken // J. Clin. Invest. – 1976. – Vol. 57.– P. 1079–1082.
43. Hankey G. J. Homocysteine and vascular disease / G. J. Hankey, J. W. Eikelboom // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 450–456.
44. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women / A. G. Bostom, I. H. Rosenberg, H. Silbershatz et al. // Arch. Intern. Med. 1999. – Vol. 24. – P. 1077–1080.
45. Merkel M. Homocysteine as a risk factor of cardiovascular disease / M. Merkel // International Congress Series. – 2004. – Vol. 1262. – P. 376–379.
46. Mayer E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // Journal American College Cardiology. – 1996. – Vol. 27. – P.23-28.
47. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard, J. E. Nordrehaug, H. Refsum et al. // New Engl. J. Medicine. – 1997. – Vol. 337. – P. 34–38.
48. Homocysteine, diet and cardiovascular disease. A statement for Health Professionals from the Nutrition Committee, American Heart Assotiation / M. R. Malinow, A. G. Bostom, R. M. Krauss // Circulation. - 1999. – Vol. 99. – P.178-182.
49. Mayer E. Homocysteine and coronary atherosclerosis / E. Mayer, D. Jacobsen, K. Robinson // J. Amer. College Cardiology. – 1996. – Vol. 27. – P. 340–348.
50. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard, J. E. Nordrehaug, H. Refsum et al. // New Engl. J. Medicine. – 1997. – Vol. 337. – P. 1067–1074.
51. Plasma homocysteine in subjects with familial combined hyperlipidemia / M. Veerkamp, J. de Graaf, M. den Heijer et al. // Aterosclerosis. – 2003. – Vol. 166, №1. – P.254-263.
52. Graham I. M. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease / I. M. Graham// Am. J. Card. – 1997. – Vol. 22, № 277. – P. 1775–1781.
53. Hardjai K. J. Potencial new cardiovascular risk factors left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein, triglycerides, oxidative stress and fibrinogen / K. J. Hardjai // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 131. – P. 376–386.
54. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors / A. R. Folsom, K. K. Wu, C. E. Davis et al. // Atherosclerosis. – 1991. – Vol. 91, № 3. – P. 191–205.
55. Verhoef P. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease / P. Verhoef, M.J. Stampfer // Nutr. Rev. – 1995. – Vol. 53. – P.67-75.
56. Medina M. A. Glutamine and cancer / M. A. Medina // J. Nutrition. – 2001. – Vol. 131.– P. 324–332.
57. Beaudin A. E. Folate–mediated one–carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. / A. E. Beaudin, P. Stover // Birth. Defects Res. C. Embryo Today. – 2007. – Vol. 81. – P. 183–203.
58. Роль гомоцистеїну при серцево-судинній патології, асоційованій та неасоційованій з хронічною нирковою недостатністю / Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін, К. С. Щербаков та ін. // Медицина транспорту України. – 2006. – № 4. – С. 90–94.

Надійшла до редакції 20 лютого 2012 р.