



**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГОМОЦИСТЕИНА
РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКИЙ
ОБСТРУКТИВНЫЙ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ**

Кучкарова Шахноза Анваровна^{1,2}

¹Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр имени академика Ш.Алимова, Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский Государственный Медицинский Университет, Ташкент,
Узбекистан

Аннотация: В данной статье представлены физиологические и биохимические особенности гомоцистеина, а также его патогенетическая и прогностическая роль при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Гомоцистеин является ключевым промежуточным продуктом обмена метионина, а его повышение связано с хроническим воспалением, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. У пациентов с ХОБЛ повышение уровня гомоцистеина коррелирует с тяжестью заболевания, снижением функции лёгких и частотой обострений, что позволяет рассматривать его как перспективный биомаркер. В статье обобщены современные научные данные о клиническом значении гомоцистеина при ХОБЛ.

Ключевые слова: гомоцистеин, метаболизм метионина, ХОБЛ, окислительный стресс, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, прогностический биомаркер

Gomotsisteinning fiziologik va biokimyoviy xususiyatlari.

O‘pkaning surunkali obstruktiv kasalligida gomotsisteinning roli.

Kuchkarova Shahnoza Anvarovna^{1,2}

¹*Akademik Sh.Alimov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston*

²*Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston*

Annotatsiya: *Ushbu maqolada gomosisteinning fiziologik va biokimyoviy xususiyatlari, shuningdek uning surunkali obstruktiv o'pka kasalligida (SO'OK) tutgan patogenetik va prognostik ahamiyati yoritilgan. Gomosistein metionin almashinuvining asosiy oraliq mahsuloti bo'lib, uning darajasining oshishi surunkali yallig'lanish, oksidlovchi stress va endotelial disfunktsiya bilan uzviy bog'liq. SO'OK bemorlarida gomosistein miqdorining ortishi kasallik og'irligi, o'pka funksional ko'rsatkichlarining pasayishi va exacerbatsiyalar chastotasi bilan bog'liq bo'lib, uni istiqbolli biomarker sifatida baholash imkonini beradi. Maqolada ushbu ko'rsatkichning klinik ahamiyati bo'yicha zamonaviy ilmiy ma'lumotlar umumlashtirilgan.*

Kalit so'zlar: *gomosistein, metionin sikli, surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, oksidlovchi stress, surunkali yallig'lanish, endotelial disfunktsiya, prognostik biomarker*

Гомоцистеин был выделен из камней мочевого пузыря в 1932 году Бутцем Л. В. и Дю Виньо В. Гомоцистеин — это цитотоксическая серосодержащая заменимая аминокислота с S-метильными группами, которая является важным промежуточным продуктом цикла метионина и метаболизма цистеина. ([JP Li](#), Y Huo, P Liu, 2024)

Гомоцистеин – это непротеогенная α-аминокислота, образующаяся при метаболизме метионина. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке может быть вызвано либо избыточным потреблением метионина, либо, что наиболее часто, блокированием одного из метаболических путей вследствие дефицита фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6 в рационе. (Filip N, Cojocaru E, 2022) (Якубовски Х. 2021.) Гомоцистеин — сульфатированная аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина, незаменимой аминокислоты, присутствующей в белках животного происхождения.

Гомоцистеин метаболизируется двумя способами: реметилизацией (при котором восстанавливается метионин) и транссульфированием (при котором он распадается до цистеина) (Filip N, 2022)

Метионин – основной донор метильных радикалов в организме в форме S-аденозилметионина (SAM), который затем превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH). Гомоцистеин образуется в результате расщепления SAH в реакции, катализируемой S-аденозилгомоцистеингидролазой (SAHH; КФ 3.3.1.1). После синтеза гомоцистеин быстро реметилируется в метионин в реакции, катализируемой метионинсинтазой (MS; КФ 2.1.1.13) (которая использует N5-метилтетрагидрофолат в качестве донора метильной группы и кобаламин в качестве кофактора). N5-метилтетрагидрофолат образуется в результате восстановления N5,10-метилентетрагидрофолата в реакции, катализируемой N5,10-метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR; EC 1.5.1.20) (Паскаль, Р.М.; Симиль, М.М.;2022)(Мато, Дж. М.; 2015) (Имбард, А.; 2015)

Реметилизацию гомоцистеина также осуществляется через бетаин (образующийся из холина) под действием бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы (БГМТ; КФ 2.1.1.5), при этом бетаин затем превращается в диметилглицин. Эта последняя реакция происходит только в печени и почках, тогда как реметилизация через метионинсинтазу распространена во всех тканях. (Filip N, 2022) (Якубовски Х. 2017) (Ли, Х.;2017)

Метилкобаламин получает метильную группу от S-аденозилметионина (SAM) или 5-метилтетрагидрофолата (5-метилТГФ), активной формы фолиевой кислоты. После реметилизации метионин может быть повторно использован для образования SAM, «универсального донора метильной группы» организма, который активно участвует во многих метаболических путях, включая метилирование миеллина, синтез карнитина, кофермента Q10, креатина, адреналина, мелатонина, метилкобаламина и фосфатидилхолина.

(Берардис, Д.Д.;2016) (Роман, Г.К.; 2019)



Исследования показали, что накопление больших количеств гомоцистеина и аденозина на клеточном уровне приводит к полному ингибированию всех реакций метилирования (Паганелли, Ф.; 2021) Гомоцистеин превращается в цистеин через цистатионин. Цистатионин β -синтаза (CBS; EC 4.2.1.22) катализирует первый этап транссульфурации и позволяет конденсировать гомоцистеин и серин для получения цистатионина. Она использует витамин B6 в его активной форме (пиридоксаль-5-фосфат) в качестве кофактора. Цистатионин γ -лиаза (CSE; EC 4.4.1.1) катализирует гидролиз цистатионина с образованием α -кетобутирата и цистеина и также зависит от пиридоксаль-5-фосфата (Шковерова, Х.; 2016) (Йонг, К.Дж.; 2021)

Аминокислоты цистеин и таурин играют важную роль в работе сердца, детоксикации печени, выведении холестерина, образовании желчных солей и выработке глутатиона (Clemente Plaza, N.;2018) (Maclean, KN; 2021)В недавних исследованиях отмечается, что 5-метилТГФ, метилкобаламин, бетаин, пиридоксаль-5-фосфат и N-ацетилцистеин значительно снижают повышенный уровень гомоцистеина (МакКэддон, А.; 2021) (Даттило, М.; 2022) (Рехман, Т.; 2020)

В свою очередь, метаболизм Hcy способствует (1) фолат-зависимому/независимому реметилированию с образованием Met и (Smith AD, 2021) (Jakubowski H., 2017) ([Иероним Якубовский](#), 2018) пути транссульфурации (через цистатионин) с образованием цистеина. Оба этих пути требуют кофакторов, полученных из витаминов, включая пиридоксин (витамин B6), для опосредованного путем транссульфурации синтеза цистеина, а также фолата (витамина B9), кобаламина (витамина B12) и рибофлавина (витамина B2) в цикле синтеза Met . Однако в случае дефицита Met, Hcy может быть реметилирован для восстановления Met через фермент N5, N10-метилентетрагидрофолатредуктазу. Хотя Hcy не участвует напрямую в синтезе белка, его специфическая функция в метаболизме фолиевой кислоты и катаболизме холина имеет решающее значение для регуляции доступности и функции Met (Koklesova L, 2021) ([Тингтинг Пи](#), [Бо Лю](#), [Цзиншань Ши](#).2020)

В плазме гомоцистеин может находиться в связанном с белками состоянии, а также в свободной, окисленной или дисульфидной форме (Ван, Н.; 2019) Концентрация гомоцистеина в плазме менее 15 мкМ считается нормальной (Прайс, Б. Р.; Уилкок, Д. М.; 2018) (Kostic, S.; 2019) (Hainsworth A. H. et al. 2016) Повышение концентрации гомоцистеина в плазме выше нормы определяется как гипергомоцистеинемия. В зависимости от концентрации гомоцистеина она может быть нескольких типов, а именно: умеренная гипергомоцистеинемия (15–30 мкМ), промежуточная гипергомоцистеинемия (30–100 мкМ) и тяжелая гипергомоцистеинемия (>100 мкМ) (Dean, Laura 2017).

Высокие уровни гомоцистеина оказывают токсическое воздействие на сосудистый эндотелий, повреждая его и вызывая клеточную дисфункцию, за которой следует активация тромбоцитов и образование тромбов, создавая таким образом состояние гиперкоагуляции. (Pushpakumar S., 2014) (Filip N,2022.) Было предложено несколько механизмов, посредством которых гомоцистеин влияет на функцию сосудистого эндотелия, среди которых мы упомянули: увеличение окислительного стресса, ограничение биодоступности оксида азота, стимуляция пролиферации гладких клеток и изменение свойств эластичной стенки (Lai W. K. C, 2017) (Barroso M.,2019) (Esse R. et al. 2019) Окислительная инактивация оксида азота, важного вазодилататора, может быть механизмом эндотелиальной дисфункции при ННСУ (Уоткинс, Дэвид А. и др. 2020) (Джеймисон Д.Т. и др. 2018). Потеря эндотелий-опосредованной вазодилаторной способности приводит к наклону сосудистого баланса в сторону аномально констриктивного воспалительного протромботического состояния и считается одним из самых быстрых проявлений сердечно-сосудистого повреждения и предшествует образованию атеросклеротических бляшек (Пушпакумар, С.; 2014) (Esse R. et al. 2019) (Balint B. et al.2020.)

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что Нсу может вызывать клеточные и молекулярные окислительные повреждения посредством активных форм кислорода (ROS) (Кумар А. и др. 2017) (Ким Дж.



и др. 2018) (Koller A. et al. 2018) (Toda N., Okamura T. 2016). (Nikolic T. et al. 2018). Было предложено несколько механизмов окислительного стресса, вызванного Hcy, включая (I) прямое образование ROS посредством аутоокисления в присутствии переходных металлов, (II) активацию окислительных систем и (III) ингибирование антиоксидантных систем (Long Y., Nie J. 2016) (Острахович Э.А., 2019)

Исследования сосудистой ткани также показали, что помимо подавления антиоксидантной защиты, Hcy может изменять активность ферментов, продуцирующих ROS, таких как НАДФН-оксидаза (Nox) и синтаза оксида азота (Wu S., Gao X., 2015) (Nakladal D. et al. 2022) (Majumder A. et al. 2018) (Чжан Ц., Вэй Ц., 2017) увеличивая генерацию митохондриального NO и ROS (Nakladal D. et al. 2022) В физиологических условиях, когда он вырабатывается на низких уровнях, NO играет важную роль в окислительно-восстановительной сигнализации, регуляции митохондриальной функции и цитопротекции (Лундберг Й.О., 2018) Однако, когда NO и $\cdot O_2^-$ вырабатываются в избытке, они реагируют с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), мощного окислителя, который окисляет ароматические и содержащие сульфгидрильные группы соединения и играет решающую роль в эндотелиальной и сосудистой дисфункции (Škovičová H. et al. 2016) С другой стороны, было показано, что перепроизводство одного NO играет полезную роль в HHCy. Повышенная продукция NO вследствие сверхэкспрессии индуцируемой NO-синтазы (iNOS) предотвращала повреждение эндотелиальных клеток, вызванное Hcy посредством S-нитрозилирования Hcy с образованием S-нитрозогомоцистеина (S-NOHCy), который не способен вызывать образование активных форм кислорода (ROS) и окислительное повреждение (Kaplan P, Tatarkova Z, 2020) (Zhang Z. et al. 2017). Эти результаты могут, по крайней мере, частично объяснить противоречивую роль iNOS в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (Lind M., Hayes A., 2017) (Юй С., Гэ Л., 2018)



Заключение. Гомоцистеин занимает важное место в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), отражая сложные взаимосвязи между хроническим воспалением, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. Повышение уровня гомоцистеина у пациентов с ХОБЛ не только указывает на метаболические и сосудистые нарушения, но и коррелирует с тяжестью бронхообструкции, снижением функции лёгких, частотой обострений и ухудшением качества жизни. Накопленные данные позволяют рассматривать гомоцистеин как перспективный патогенетический и прогностический биомаркер, который может использоваться для стратификации риска, мониторинга течения заболевания и оценки эффективности терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении необходимы для более точного определения клинической значимости гомоцистеина и разработки персонализированных стратегий ведения пациентов с ХОБЛ.

Литература:

1. Balint B. et al. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall //Biochimie. – 2020. – Т. 173. – С. 100-106.
2. Barroso M., Handy D. E., Castro R. The link between hyperhomocysteinemia and hypomethylation: Implications for cardiovascular disease //Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. – 2019. – Т. 5. – С. e160024.
3. Clemente Plaza, N.; Reig García-Galbis, M.; Martínez-Espinosa, RM. Влияние использования L-цистеина (L-Cys) на здоровье человека. *Molecules* 2018 , 23 , 575. ,
4. Dean, Laura. "Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency." (2017).
5. Esse R. et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art //International journal of molecular sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 4. – С. 867.
6. Filip N, Cojocaru E, Badulescu OV, Clim A, Pinzariu AC, Bordeianu G, Jehac AE, Iancu CE, Filip C, Maranduca MA, Sova IA, Serban IL. SARS-CoV-2



- Infection: What Is Currently Known about Homocysteine Involvement? *Diagnostics* (Basel). 2022 Dec 21;13(1):10. doi: 10.3390/diagnostics13010010. PMID: 36611302; PMCID: PMC9818222.
7. Hainsworth A. H. et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID) // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2016. – Т. 1862. – №. 5. – С. 1008-1017
 8. Hermann A, Sitdikova G. Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease. *Biomolecules*. 2021 May 15;11(5):737.
 9. Jakubowski H. Homocysteine Editing, Thioester Chemistry, Coenzyme A, and the Origin of Coded Peptide Synthesis †. *Life* (Basel). 2017 Feb 9;7(1):6. doi: 10.3390/life7010006. PMID: 28208756; PMCID: PMC5370406.
 10. [JP Li](#), Y Huo, P Liu Beijing da xue xue bao. Yi xue ban Journal of Peking University ..., 2007•europepmc.org,
 11. Дун-Фэн У, Руй-Син Инь, Цзинь-Лун Дэн, Гомоцистеин, гипергомоцистеинемия и гипертония Н-типа, *Европейский журнал профилактической кардиологии*, том 31, выпуск 9, июль 2024 г., страницы 1092–1103, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae022>)
 12. Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, Racay P, Lehotsky J. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 18;21(20):7698.
 13. Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, Kubatka P, Golubnitschaja O. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J*. 2021 Nov 11;12(4):477-505. doi: 10.1007/s13167-021-00263-0. PMID: 34786033; PMCID: PMC8581606.
 14. Koller A. et al. Coronary microvascular and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism; a complex therapeutic design // *Current pharmaceutical design*. – 2018. – Т. 24. – №. 25. – С. 2911-2920.



15. Kostic, S.; Micovic, Z.; Andrejevic, L.; Cvetkovic, S.; Stamenkovic, A.; Stankovic, S.; Obrenovic, R.; Labudovic-Borovic, M.; Hrnac, D.; Jakovljevic, V.; et al. Влияние L-цистеина и N-ацетил-L-цистеина на метаболизм гомоцистеина и маркеры гемостаза, а также на гистологию сердца и аорты у самцов крыс Wistar, которым субхронически вводили метионин. *Mol. Cell. Biochem.* 2019 , 451 , 43–54.
16. Lai W. K. C., Kan M. Y. Homocysteine-induced endothelial dysfunction //Annals of Nutrition and Metabolism. – 2015. – Т. 67. – №. 1. – С. 1-12.].
17. Lind M., Hayes A., Caprnda M., Petrovič D., Rodrigo L., Kruzliak P., Zulli A. Индуцируемая синтаза оксида азота: хорошо или плохо? *Biomed. Pharmacother.* 2017;93:370–375. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.036,
18. Long Y., Nie J. Homocysteine in renal injury //Kidney Diseases. – 2016. – Т. 2. – №. 2. – С. 80-87. ,
19. Maclean, KN; Jiang, H.; Phinney, WN; Mclagan, BM; Roede, JR; Stabler, SP. Нарушение метаболизма печеночных полиаминов, фолатов и метионинового цикла при гомоцистинурии с дефицитом цистатионин-бета-синтазы при наличии и отсутствии лечения: возможные последствия для патогенеза. *Mol. Genet. Metab.* 2021 , 132 , 128–138.
20. Majumder A. et al. Hydrogen sulfide improves postischemic neoangiogenesis in the hind limb of cystathionine-β-synthase mutant mice via PPAR-γ/VEGF axis //Physiological reports. – 2018. – Т. 6. – №. 17. – С. e13858.,
21. Majumder A. et al. Hydrogen sulfide improves postischemic neoangiogenesis in the hind limb of cystathionine-β-synthase mutant mice via PPAR-γ/VEGF axis //Physiological reports. – 2018. – Т. 6. – №. 17. – С. e13858.,
22. Nakladal D. et al. Homozygous whole body Cbs knockout in adult mice features minimal pathology during ageing despite severe homocysteinemia //The FASEB Journal. – 2022. – Т. 36. – №. 4. – С. e22260. ,
23. Nakladal D. et al. Homozygous whole body Cbs knockout in adult mice features minimal pathology during ageing despite severe homocysteinemia //The FASEB Journal. – 2022. – Т. 36. – №. 4. – С. e22260. , ,



24. Nikolic T. et al. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study //Molecular and cellular biochemistry. – 2018. – Т. 437. – №. 1. – С. 109-118.
25. Pushpakumar S., Kundu S., Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide //Current medicinal chemistry. – 2014. – Т. 21. – №. 32. – С. 3662-3672.
26. Škovierová H. et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health //International journal of molecular sciences. – 2016. – Т. 17. – №. 10. – С. 1733.
27. Smith AD, Refsum H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention. J Intern Med. 2021 Oct;290(4):826-854. doi: 10.1111/joim.13279. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33660358.
28. Toda N., Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide //Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. – 2016. – Т. 468. – №. 9. – С. 1517-1525.]
29. Wu S., Gao X., Yang S., Meng M., Yang X., Ge B. Роль стресса эндоплазматического ретикулума в эндотелиальной дисфункции, вызванной тиолактоном гомоцистеина. Fundam. Clin. Pharmacol. 2015;29:252–259. doi: 10.1111/fcp.12101. ,
30. Zhang Z. et al. Homocysteine induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress //Oxidative medicine and cellular longevity. – 2017. – Т. 2017. – №. 1. – С. 5736506.
31. Аномальный метаболизм гомоцистеина: понимание болезни Альцгеймера на основе метилирования ДНК [Тингтинг Пи](#), [Бо Лю](#), [Цзиншань Ши](#). Впервые опубликовано: 08 сентября 2020 г. <https://doi.org/10.1155/2020/8438602>
32. Берардис, Д.Д.; Орсолини, Л.; Иасеволи, Ф.; Томасетти, К.; Мацца, М.; Валчера, А.; Форнаро, М.; Перна, Г.; Пьерсанти, М.; Никола, М.Д.; и др. S-аденозил-L-метионин при тяжёлом депрессивном расстройстве. В книге



- «Мелатонин, нейропротекторные агенты и антидепрессанты»; Springer: Нью-Дели, Индия, 2016; стр. 847–854
33. Ван, Н.; Чэнь, М.; Гао, Дж.; Цзи, Х.; Хэ, Дж.; Чжан, Дж.; Чжао, В. Серия зондов на основе BODIPY для обнаружения цистеина и гомоцистеина в живых клетках. *Talanta* 2019 , 195 , 281–289
34. Даттило, М.; Фонтанароса, К.; Спинелли, М.; Бини, В.; Аморесано, А. Модуляция метаболизма сероводорода у человека микронутриентами, предварительные данные. *Nutr. Metab. Insights* 2022 , 15 , 11786388211065372,
35. Имбард, А.; Бенуа, Дж. Ф.; Эссе, Р.; Гупта, С.; Лебон, С.; де Вриз, А. С.; де Баулни, Х. О.; Крюгер, В.; Шифф, М.; Блом, Х. Дж. Высокий уровень гомоцистеина вызывает истощение бетаина. *Biosci. Rep.* 2015 , 35 , e00222.
36. Йонг, К.Дж.; Сэндал, П.; Шаффер, С.В. Роль таурина в здоровье митохондрий: больше, чем просто антиоксидант. *Molecules* 2021 , 26 , 4913.
37. Ким Дж. и др. Причины гипергомоцистеинемии и ее патологическое значение //Архив фармацевтических исследований. – 2018. – Т. 41. – №. 4. – С. 372-383.
38. Кумар А. и др. Метаболизм и значение гомоцистеина в питании и здоровье //Питание и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – №. 1. – С. 78. ,
39. Ли, Х.; Лу, Х.; Тан, В.; Цзо, Дж. Воздействие на метиониновый цикл как потенциальная терапевтическая стратегия при иммунных расстройствах. *Expert Opin. Ther. Targets* 2017 , 21 , 861–877
40. Лундберг Й.О., Карлстрём М., Вайцберг Э. Метаболические эффекты пищевых нитратов в норме и патологии //Клеточный метаболизм. – 2018. – Т. 28. – №. 1. – С. 9-22.
41. МакКэддон, А.; Регланд, Б. COVID-19: атака метильной группы? *Med. Hypotheses* 2021 , 149 , 110543.,
42. Мато, Дж. М.; Мартинес-Чантар, М. Л.; Лу, С. К. Метаболизм S-аденозилметионина и заболевания печени. *Ann. Hepatol.* 2015 , 12 , 183–189.



43. [Иероним Якубовский](#) 14 ноября 2018 г.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2018> Модификация гомоцистеина в структуре/функции белка и заболеваниях человека
44. Острахович Э.А., Табибзаде С. Гомоцистеин и возрастные заболевания. *Aging Res. Rev.* 2019;49:144–164. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.010.]
45. Паганелли, Ф.; Моттола, Г.; Фромоно, Дж.; Марлинге, М.; Дехаро, П.; Гиё, Р.; Руф, Дж. Гипергомоцистеинемия и сердечно-сосудистые заболевания: является ли аденозинэргическая система недостающим звеном? *Int. J. Mol. Sci.* 2021 , 22 , 1690.,
46. Паскаль, Р.М.; Симиль, М.М.; Кальвизи, Д.Ф.; Фео, К.Ф.; Фео, Ф. S-аденозилметионин: от открытия его способности ингибировать развитие опухолей до его использования в качестве терапевтического средства. *Cells* 2022 , 11 , 409.
47. Прайс, Б. Р.; Уилкок, Д. М.; Уикман, Э. М. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых заболеваний, способствующих когнитивным нарушениям и деменции. *Front. Aging Neurosci.* 2018 , 10 , 305,
48. Пушпакумар, С.; Кунду, С.; Сен, У. Эндотелиальная дисфункция: связь между гомоцистеином и сероводородом. *Curr. Med. Chem.* 2014 , 21 , 3662–3672.]. Esse R. et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art //International journal of molecular sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 4. – С. 867.)
49. Рехман, Т.; Шаббир, МА; Инам-Ур-Рахим, М.; Манзур, М.Ф.; Ахмад, Н.; Лю, З.В.; Ахмад, М.Х.; Сиддиг, А.; Абид, М.; Аадил, Р.М. Цистеин и гомоцистеин как биомаркеры различных заболеваний. *Food Sci. Nutr.* 2020 , 8 , 4696–4707.
50. Роман, Г.К.; Мансера-Паес, О.; Бернал, К. Эпигенетические факторы при болезни Альцгеймера позднего начала: полиморфизм генов MTHFR и СТН, метаболические пути транссульфурации и метилирования, а также витамины группы В. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 , 20 , 319.



51. Уоткинс, Дэвид А. и др. «Потребность в ресурсах для обеспечения всеобщего охвата необходимыми услугами здравоохранения: модельное исследование, основанное на результатах исследования «Приоритеты борьбы с заболеваниями». *The Lancet Global Health* 8.6 (2020): стр. 829–839.)
52. Чжан Ц., Вэй Ц., Чжоу И., Янь Т., Ван Ц., Ли В., Чжао Л. Гомоцистеин индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток пупочной вены человека посредством митохондриальной дисфункции и стресса эндоплазматического ретикулума. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:5736506.
53. Шковерова, Х.; Видоманова, Э.; Махмуд, С.; Сопкова Ю.; Дргова, А.; Червенёва, Т.; Галашова, Э.; Лехоцкий, Дж. Молекулярное и клеточное влияние дисбаланса метаболизма гомоцистеина на здоровье человека. *Межд. Дж. Мол. наук.* 2016 , 17 , 1733.,
54. Эссе Р., Баррозо М., Де Алмейда И.Т., Кастро Р. Вклад нарушения метаболизма гомоцистеина в дисфункцию эндотелия: современное состояние. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:867. doi: 10.3390/ijms20040867. ,
55. Юй С., Гэ Л., Нью Л., Лянь С., Ма Х., Пан Л. Двойственная роль индуцируемой синтазы оксида азота при ишемии миокарда/реперфузионном повреждении: друг или враг *Oxid. Med. Cell. Longev.*
56. Якубовски Х. Модификация гомоцистеина в структуре / функции белков и заболеваниях человека . *Physiol Rev.* 2019 ; 99 : 555–604
57. Якубовски Х. Редактирование гомоцистеина, химия тиозэфиров, кофермент А и происхождение синтеза кодируемых пептидов . *Life (Базель)* 7: 6, 2017. doi: 10.3390/life7010006