

УДК 616.127-005.8: 546.23

ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ И СЕРДЦА

А.В. Пырочкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В данной работе проведен анализ литературных научных источников и данных MEDLINE, касающихся проблемы гипергомоцистеинемии, как дополнительного модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, инфаркт миокарда.

In this work we performed the analysis of scientific resources, including MEDLINE data, concerning the problems of hyperhomocysteinemia, as an additional modified risk factor of cardiovascular diseases.

Key words: hyperhomocysteinemia, myocardial infarction.

Повреждающие механизмы гипергомоцистеинемии

Синдром гипергомоцистеинемии (ГГЦ) впервые описан и признан как независимый фактор риска развития ИБС и ее осложнений McCully в 1969 г. [24]. В возникновении и развитии синдрома играют роль генетические и пищевые факторы, обуславливающие нарушение метаболизма гомоцистеина (ГЦ) в метионин-синтетазной реакции.

ГГЦ предопределяет широкий круг нарушений: повреждение сосудов, ослабление когнитивных функций, психиатрические и неврологические осложнения, врожденные пороки развития плода, осложнения беременности и неопластические процессы. Предполагаемыми основными патогенетическими механизмами являются оксидативное повреждение эндотелия сосудов, подавление выработки эндотелийзависимого релаксирующего фактора (ЭЗРФ) оксида азота NO, повышение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) и ухудшение процесса метилирования нуклеиновых кислот, пролиферация гладкой мускулатуры сосудистой стенки, содействие активации и агрегации тромбоцитов, нарушение нормального прокоагулянтно-антикоагулянтного баланса, приводящего к тромбозу.

ГГЦ способствует не только оксидативному повреждению эндотелия и развитию дисфункции последнего, но вызывает ускорение старения эндотелиоцитов. У больных с ИБС выявлена прямая корреляция между концентрациями ГЦ и эндотелина-1, одного из маркеров повреждения эндотелия [1]. Нарушение утилизации ГЦ особенно четко выявляется после нагрузки L-метионином, после которой у пожилых здоровых людей на фоне ГГЦ остро ухудшается функция эндотелия. У 24 здоровых добровольцев было проведено рандомизированное исследование с пероральной нагрузкой метионином (0,1 г на кг массы тела) в течение двух дней с анализом концентрации ГЦ в плазме и степенью дилатации плечевой артерии. После приема метионина через 4 часа содержание ГЦ увеличилось с $7,9 \pm 2,0$ мкмоль/л до $23,1 \pm 5,4$ мкмоль/л

($p < 0,0001$) при снижении показателя дилатации артерии с $0,12 \pm 0,09$ до $0,06 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) [21]. Показано, что ГЦ ингибирует эндотелиальную NO-синтазу, что приводит к снижению выработки NO и, в свою очередь, к снижению вазодилатации.

В нормальных условиях NO взаимодействует с ГЦ с образованием S-нитрозо-ГЦ, лишённого цитотоксического эффекта и обладающего свойствами вазодилатора и антитромбоцитарного агента. Аутоокисление избыточного ГЦ формирует свободные радикалы, токсичные для клеток эндотелия, в инактивации которых ведущая роль принадлежит глутатиону. Однако избыточный ГЦ снижает активность глутатионпероксидазы, что является показанием для проведения антиоксидантной терапии. Равным образом доказанным механизмом повреждения эндотелия является уменьшение катаболизма АДМА, который является эндогенным ингибитором NO-синтазы. ГГЦ способен нарушать процессы метилирования ДНК, что приводит к изменениям экспрессии генов и затрагивает и эндотелий, и клетки гладкой мускулатуры сосудистой стенки, а также нарушает обмен фосфолипидов, полисахаридов, холина, катехоламинов и других биоактивных молекул. Некоторые авторы полагают, что ГЦ, ингибируя рост клеток сосудистого эндотелия, вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, что приводит к внутриполостному сужению сосудов [11]. Эти особенности важны для понимания механизма развития рестенозов и болезни шунтов.

У пациентов с ГГЦ морфологические свойства и продолжительность жизни тромбоцитов не изменены, в то же время ГЦ может активировать их, повышая агрегацию и адгезию. Биосинтез тромбоцитарного тромбоксана A_2 значительно увеличивается при гомоцистеинурии и вместе с повышением активации тромбина вносит основной вклад в риск развития тромбоза. Кроме того, при концентрации ГЦ > 10 мкмоль/л значительно снижается синтез эндотелием простациклина PGI_2 , который в норме расслабляет сосуды, вызывает дезагрегацию тромбоцитов, способствует фибринолизу.

Существуют данные о том, что ГЦ способствует тромбозу путем нарушения прокоагулянтно-антикоагулянтного баланса, снижая или повышая уровни некоторых факторов свертывания. В частности, при ГГЦ происходит повышение прокоагулянтной активности тканевого фактора клеток, подавление экспрессии поверхностного тромбомодулина и активация протеина С, подавление экспрессии антикоагулянта гепаран-сульфата со снижением антитромбин III-связанной активности, повышение активации V фактора и снижение инактивации Va фактора, сокращение комплиментарных участков клеток для активатора тканевого плазминогена и усиление экспрессии и секреции гена ИАП-1, повышение экспрессии тканевого фактора, повышение активности VII фактора, модификация фибриногена, повышение связывания липопротеинов с фибрином, повышение активности фактора ингибитора тканевого пути (TFPI), снижение связывания тканевого активатора плазминогена (tPa) и снижение выработки плазмина.

Вполне понятен интерес к изучению взаимосвязи обмена ГЦ и липидов. Так удалось установить, что ГЦ стимулирует биосинтез и секрецию холестерина в клетках печени. Эти результаты были подтверждены на клетках человеческой гепатомы линии HepG2, которые инкубировали с 4мМ ГЦ, после чего общий холестерин, продуцируемый этими клетками, достоверно увеличился (с 32 ± 5 до 74 ± 5 нмоль/мг), за счет неэстерифицированного холестерина. При этом активность внутриклеточной 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМК-СоА) была повышена на 131% после 24 ч. инкубации и на 190% после 48 ч. [19].

В то же время не удалось выявить корреляции между уровнями ГЦ и холестерина липопротеинов высокой плотности. Однако некоторые авторы установили наличие корреляции между уровнем ГЦ и липопротеинов низкой плотности [11].

Суммирование патогенных эффектов ГГЦ и обусловленных ею нарушений липидного обмена удалось продемонстрировать в эксперименте на крысах, у которых исследовали эластичность аортальной стенки. При добавлении к рациону питания 2% метионина в качестве стимулятора образования ГЦ наблюдали снижение эластичности аорты в 3 раза, а при добавлении 2% холестерина имело место снижение эластичности в 2,5 раза. Сочетанная добавка метионина и холестерина вызывала снижение эластичности аортальной стенки в 9 раз [6].

Избыточный ГЦ может конвертироваться в циклический тиозфир ГЦ-тиолактон, с которым липопротеины низкой плотности могут формировать комплексные соединения, фагоцитирующиеся макрофагами и встраивающиеся в ранние атеросклеротические бляшки.

В эксперименте у крыс ГГЦ, индуцированная острой нагрузкой метионином, приводит к снижению ишемически-индуцированного ангиогенеза и формированию коллатеральных сосудов, повыше-

нию гиперплазии интимы и активации процесса взаимодействия нейтрофилов с эндотелием. При умеренной ГГЦ наблюдается усиление формирования неинтимы в каротидных артериях крыс после эндотелиального повреждения. У мышей с умеренной ГГЦ, вследствие гетерозиготной делеции гена цистатинин-b-синтазы, снижается эндотелийзависимая релаксация при отсутствии нарушений структуры артерий. Назначение морским свинкам метионин-обогащенной диеты вызывает систолическую гипертензию, тромбоэмболические эпизоды, а обнаруженные метаболические и гистопатологические изменения сходны с таковыми у пациентов с ГГЦ.

Гипергомоцистеинемия и заболевания артериальных сосудов

Ещё McCully описал развитие раннего атеросклероза при ГГЦ [24]. В последующем Wilcken предоставил доказательства влияния увеличения концентрации ГЦ на развитие коронарной болезни сердца [39]. В дальнейшем была выявлена ассоциация между относительно умеренной ГГЦ и ИБС, развитием инсульта и периферического атеросклероза. В других исследованиях показано, что ГГЦ является независимым фактором риска развития окклюзирующих сосудистых заболеваний наравне с курением, гиперлипидемией, гипертонией и диабетом [12].

Исключительно важным является изучение взаимосвязи между уровнем ГЦ в плазме крови и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. При кооперативном исследовании установлено, что за время наблюдений группы пациентов с уровнем ГЦ меньше 9 мкмоль/л умерло 3,6% пациентов, а при уровне свыше 15 мкмоль/л смертность составила 24,7% [27]. Таким образом, можно считать, что уровень ГЦ является предиктором фатальной сердечной патологии. Boushey с соавт. провели мета-анализ 27 ретроспективных случай-контроль исследований ассоциации ГГЦ с тромботическими заболеваниями сосудов [3]. Показано, что при повышении уровня общего ГЦ плазмы на 5 мкмоль/л относительный риск развития атеросклероза коронарных артерий, цереброваскулярных заболеваний и поражения периферических сосудов возрастает в 1,6, 1,5 и 6,8 раз соответственно, что эквивалентно росту концентрации холестерина на 0,5 ммоль/л в каждой группе риска. Мультицентровое исследование European Concerted Action Project, включающее 750 пациентов с заболеваниями сосудов и 800 лиц контрольной группы подтвердило, что ГЦ-градуированный фактор риска для ИБС, независимый и сопоставимый с курением и гипертонией, и дополнительный в отношении гиперхолестеринемии [26]. Последующий анализ результатов этого же исследования выявил, что уровень фолатов в эритроцитах ниже 10-го перцентила, а витамина B₆ ниже 20-го перцентила в контрольной группе также оказались независимыми факторами риска развития сосудистых заболеваний [5], что согласуется с данными последующих

исследовательских групп [15, 23, 30, 31]. Данные обследования 155 детей с гиперхолестеринемией продемонстрировали, что у тех из них, чьи родители имели ССЗ, уровень ГЦ оказался более высоким, чем у детей без подобного семейного анамнеза [37]. Выявлена значимая корреляция между содержанием ГЦ натошак и фрагментами протромбина 1+2 и фактором VIIa у пациентов со стенокардией напряжения по сравнению со здоровыми лицами, что может объяснить протромботические эффекты ГЦ при острых коронарных синдромах. По данным проспективного исследования уровня ГЦ плазмы и риска ИМ среди 14916 американских врачей (Physician's Health Study) определили стандартизованный показатель относительного риска развития ИМ у больных с уровнем ГЦ выше 95 перцентиля (>15.8 мкмоль/л), который составил 3.4 по сравнению с теми обследованными, у которых уровень ГЦ находится в пределах от 90 до 95 перцентиля [2]. В Норвежском проспективном исследовании, включавшем 22000 лиц, выявлено, что относительный риск развития ИМ был 1.32 для каждых 4 мкмоль/л повышения уровня ГЦ относительно нормы. Malinow с соавт. определили коэффициент различия толщины комплекса интима-медиа каротидной артерии в 3.15 для квантиля пациентов, характеризующихся уровнем плазменного ГЦ > 10.5 мкмоль/л по сравнению с наиболее низким квантилем < 5.8 мкмоль/л [8]. Voutilainen с соавт. сообщили о повышении толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии только у мужчин, с уровнями ГЦ больше чем 11.5 мкмоль/л [4]. Konechy с соавт. выявили независимую корреляцию между уровнями ГЦ плазмы и атеросклеротическим поражением аорты [9], другие исследователи – с увеличением площади поражения сонных артерий [5, 8], периферических сосудов [25]. В то же время, обращает внимание, что не только ГЦ, но и уровни витаминов группы В, особенно фолиевой кислоты (ФК) и пиридоксина (B_6), обуславливают риск развития коронарной болезни сердца. Verhoef с соавт. в исследовании общего ГЦ плазмы, витаминов группы В и риска развития коронарного атеросклероза установили четкую корреляцию между стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и уровнями ГЦ натошак, а также после нагрузки метионином [29]. Nygard с соавт. оценили ГЦ-ассоциированную смертность у больных ИБС и нашли выраженную зависимость [27]. В проспективном исследовании Wald с соавт. [16, 17] выявлен более высокий уровень ГЦ в плазме больных, умерших от ИБС, по сравнению с контрольной группой пациентов без коронарной патологии. По некоторым данным, ГГЦ после чрезкожной ангиопластики (ЧАП) ассоциируется с повышенным риском рестеноза. Так, Kojoglanian с соавт. наблюдали за 202 больными, перенесшими ЧАП. У всех участников отмечено полное исчезновение симптомов стенокардии в течение как минимум 6 месяцев после операции. По данным одновариационного анализа, с высоким риском ре-

стеноза были связаны возраст, длина стента и уровень ГЦ. Однако, по данным мультивариационного логистического регрессионного анализа, только ГГЦ была независимым предиктором риска рестеноза. Больные с рестенозом имели средний уровень ГЦ 13,7 мкмоль/л, а пациенты без него – 9,6 мкмоль/л. Риск рестеноза достоверно повышался при уровне ГЦ 11,1 мкмоль/л (чувствительность 75%, специфичность 76,9%) [33]. Faria-Neto J.R. с соавт. выявили корреляцию между выраженностью ГГЦ и тяжестью поражения коронарных артерий, оцененной при ангиографии, 2006 [22], а по данным Kazerni M.V. с соавт. у пациентов без других факторов риска ИБС существует прямая зависимость количества поражённых коронарных артерий от выраженности ГГЦ, 2006 [18].

Некоторые проспективные исследования вносят сомнения во взаимосвязь ГГЦ и ИБС. Alfthan с соавт. не обнаружили статистически достоверной разницы в уровне общего ГЦ плазмы у 191 пациента, у которых в течение 9-летнего наблюдения развился ИМ, по сравнению с контрольной группой [32]. Evans с соавт. не обнаружили ассоциации уровня ГЦ плазмы и ИМ [35]. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities Study выявлено, что уровень общего ГЦ коррелирует с риском развития ИБС только у женщин. Только у женщин уровень общего ГЦ отрицательно коррелирует с уровнем фолата, и у обоих полов с уровнем витамина B_6 [31]. Molgaard с соавт. и сообщили об обратном пропорциональной зависимости уровня плазменного ГЦ с уровнем фолата и витаминов B_{12} , B_6 [20]. Данные Rimm с соавт. [14] и Shelhub с соавт. [38] свидетельствуют о том, что уровни витамина B_6 и фолата находятся в обратно пропорциональной зависимости с риском развития ИБС среди женщин.

Большое количество сообщений об ассоциации ГГЦ с риском развития поражения артерий, безусловно, предопределяет противоречивость результатов. Не вызывает сомнений, что ГГЦ, по всей вероятности, является фактором риска заболеваний артерий, но риск возрастает и становится более значительным для пациентов с уже существующими кардиоваскулярными заболеваниями или низкими уровнями витаминов группы В по причине несбалансированного питания. Donner *et c* соавт. сообщили о малой распространенности ГГЦ среди пациентов с низким риском развития кардиоваскулярных заболеваний [28].

Сведения о корреляции между генетически-детерминированными нарушениями метаболизма ГЦ и риском развития заболеваний артерий неоднозначны. Kluijtmans с соавт. [36] и Mudd с соавт. [34] сообщили, что 677С-Т мутация МТГФР, фермента, метаболизирующего ФК в тетрагидрофолиевую (ТГФК) и ее метилирование, является генетическим фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний. С другой стороны, ряд сообщений, в том числе Brattstrom с соавт., отрицают связь данной мутации с риском развития ИБС [7]. Приве-

денные данные позволяют сделать следующие заключения:

1. Гомоцистеин, нормальный метаболит человеческого организма, является чрезвычайно активной молекулой, участвующей в широком спектре биохимических реакций.

2. Вопрос о том, является ли ГЦ фактором риска развития ИБС и инсульта не решен окончательно.

3. Необходимы дальнейшие исследования по изучению патологических механизмов действия гипергомоцистеинемии.

Литература

1. Костюченко, Г.И. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста / Г.И. Костюченко, З.С. Баркаган // *Клин. геронтол.* – 2003. – № 5. – С. 9 – 12.
2. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians / M. Stampfer [et al.] // *JAMA.* – 1992. – Vol. 268. – P. 877 – 881.
3. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease / C. Boushey [et al.] // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1049 – 1057.
4. Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness / S. Voutilainen [et al.] // *Ann. Med.* – 1998. – Vol. 30. – P. 300 – 306.
5. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis / J. Selhub [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 286 – 291.
6. Augmented effects of methionine and cholesterol in decreasing the elastic lamina while thickening the aortic wall in the rat aorta / A. Zulli [et al.] // *Clin. Sci. (Colch.)*. – 1998. – Vol. 95, № 5. – P. 589 – 593.
7. Brattström, L. Common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene offers no support for mild hyperhomocysteinemia being a causal risk factor for cardiovascular disease / L. Brattström // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3805 – 3806.
8. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: the Atherosclerosis in Communities (ARIC) Study / M. R. Malinow [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1107 – 1113.
9. Correlation between plasma homocyst(e)ine and aortic atherosclerosis / N. Konechy [et al.] // *Am. Heart.* – 1997. – Vol. 133. – P. 534 – 540.
10. Cystathionine B-synthase mutations in homocystinuria / J.P. Kraus [et al.] // *Hum. Mutat.* – 1999. – № 13. – P. 362 – 375.
11. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels / G. Schnyder [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1593 -1600.
12. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models / C. Chen [et al.] // *J. Surg. Rex.* – 2000. – Vol. 881. – P. 26 – 33.
13. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients / C.J. Glueck. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 132 – 136.
14. Folate acid, vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women / E. Rimm [et al.] // *JAMA.* – 1998. – Vol. 279. – P. 359 – 364.
15. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease / G. Boers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 709 -715.
16. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis / D.S. Wald [et al.] // *BMJ.* – 2002. – Vol. 325. – P. 1202-1206.
17. Homocysteine and ischemic heart disease / N. Wald [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 1158. – P. 862 – 867.
18. Homocysteine level and coronary artery disease / M. B. Kazemi [et al.] // *Angiology.* – 2006. – Vol. 57, № 1. – P. 9 – 14.

19. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells / E.G. Lynn [et al.] // *Biochim. Biophys. Act.* – 1998. – Vol. 1393, № 2/3. – P. 317 – 324.

20. Hyperhomocyst(e)inemia: an independent risk factor for claudication / J. Molgaard [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 231. – P. 273 – 279.

21. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults / M.F. Bellamy [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – № 18. – P.1848 – 1852.

22. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease / J. R. Faria-Neto [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2006. – Vol. 39, № 4. – P. 455 – 463.

23. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease / K. Robinson [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 437 – 443.

24. McCully, K. The Homocysteine Revolution / K. McCully. – New Canaan: Keats Publishing Inc, – 1997. – 510 p.

25. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young adults with lower limb atherosclerotic disease / M.L. Van der Berg [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – № 16. – P. 165 – 175.

26. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project / I. Graham [et al.] // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277. – P. 1775 – 1781.

27. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 1337. – P. 230 – 236.

28. Plasma total homocysteine levels in patients with early-onset coronary heart disease and low cardiovascular risk profile / M. G. Donner [et al.] // *Metabolism.* – 1998. – Vol. 47. – P. 273 – 279.

29. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis / P. Verhoef [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – № 17. – P. 989 – 995.

30. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease / M. Malinow [et al.] // *Circulation.* – 1989. – Vol. 79. – P. 1180 -1188.

31. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A. R. Folsom [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 204 – 210.

32. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study / G. Alfthan [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1994. – Vol. 106. – P. 9 -19.

33. Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH) / S.A. Kojoglanian [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2003. – Vol. 146, № 6. – P. 1077 – 1081.

34. Scriver, C. R. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease / C. R. Scriver [et al.] – New York: McGraw-Hill, – 1995. – P. 1279 – 1327.

35. The MRFIT Research Group. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial / R. Evans [et al.] // *Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – № 17. – P. 1947 – 1953.

36. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease / L. A. J. Kluijtmans [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 2573 – 2577.

37. Van Beynum, I.M. Hyperhomocysteinemia; a risk factor for stroke in children / I.M. Van Beynum // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2070 – 2072.

38. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population / J. Selhub [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 2693 – 2698.

39. Wilcken, D. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism / D. Wilcken, B. Wilcken // *J. Clin. Invest.* – 1976. – Vol. 57. – P. 1079 – 1082.

Поступила 17.01.08