

В.А. ПРЕДКО ¹, А.В. НАУМОВ ¹, Е.М. ДОРОШЕНКО ¹, Р.Э. ЯКУБЦЕВИЧ ²,
В.В. СПАС ¹, И.А. ШАПЕЛЬ ²

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ ПРИ СЕПСИСЕ

УО «Гродненский государственный медицинский университет» ¹,

УОЗ «Гродненская областная клиническая больница» ²

Республика Беларусь

Одним из образующихся при сепсисе цитотоксичных метаболитов является гомоцистеин. В представленном исследовании изучали уровень гомоцистеина у здоровых людей и пациентов с сепсисом. Установлено, что у пациентов с сепсисом содержание гомоцистеина в два раза выше, чем у здоровых. С целью коррекции гипергомоцистеинемии проводили сеансы гемосорбции с использованием биоспецифического гемосорбента «Овосорб». Это позволило снизить уровень гомоцистеина до нормальных показателей. Применение гемосорбции с использованием гемосорбента «Овосорб» позволяет нормализовать содержание лейкоцитов в крови, уменьшить тяжесть состояния пациентов и продолжительность лечения в отделении реанимации.

Ключевые слова: сепсис, гомоцистеин, гемосорбция

Homocystein is one of cytotoxic metabolites formed in case of sepsis. In the given research homocysteine level in healthy people and septic patients is being studied. Homocysteine content has been found out to be twice higher in septic patients than in healthy people. Hemosorption sessions with the use of the biospecific hemosorbent "Ovosorb" were performed to correct hyperhomocysteinemia. They permitted to decrease homocysteine level up to the normal one. Application of hemosorbition with the use of the hemosorbent "Ovosorb" permits to normalize leukocyte content in the blood as well as to reduce the burden of patients' state and the treatment duration at the resuscitation department.

Keywords: sepsis, homocysteine, hemosorbition

Сепсис на сегодня является актуальной и до конца не изученной проблемой медицины. Важной чертой, характерной для этого заболевания, является глобальное и глубокое нарушение обмена веществ. Это проявляется образованием токсических веществ и накоплением в аномально высоких концентрациях продуктов метаболизма таких, как лактат, пуруват, креатинин, различных альдегидов, кетонов, биогенных аминов, лизосомальных белков и ферментов, цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов, протеаз, свободных радикалов, иммунных комплексов, иммуноглобулинов и многих других [1].

При сепсисе происходит изменение обмена метионина и нарушение процессов трансметилирования [2]. Одним из образующихся при этом цитотоксичных метаболитов является гомоцистеин (Hcy). На-

копление гомоцистеина в организме происходит как следствие дисбаланса между уровнем его наработки (S-аденозилметионин (SAM)-зависимые реакции) и удаления (реметилирование или транссульфирование, выделение почками) [1, 3].

Гипергомоцистеинемия относят к факторам риска, участвующим в формировании дисфункции эндотелия сосудов, активации пролиферации гладкомышечных клеток, а также активация тромбоцитов и лейкоцитов [4]. В исследованиях, проведенных на животных, отмечено усиление гиперплазии неоинтимы после повреждения сосуда при высоком уровне гомоцистеина [5]. Некоторые исследователи указывают на то, что гомоцистеин влияет на функцию тканевого активатора плазминогена, стимулирует факторы свертывания (V, X, XII) и агрегацию тромбоцитов, а так-

же ингибирует функцию естественных антикоагулянтов, таких, как антитромбин III и протеин С [6].

На клеточном уровне гомоцистеин оказывает воздействие на активность процессов метилирования ДНК и протеинов, повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, индуцирует оксидативный стресс [3].

Оксидативный стресс при гипергомоцистеинемии возникает в силу нескольких причин, во-первых, вследствие подавления ферментов-антиоксидантов (супероксид дисмутаза, глутатион пероксидазы, тиоредоксина) [2]. Во-вторых, из-за ингибирования Zn(II) содержащего фермента N^G, N^G -диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH, EC 3.5.3.18), расщепляющего асимметричный диметиларгинин (aDMA), избыток которого ведёт к ингибированию NO-синтазы (NOS) и способствует выработке большого количества свободных радикалов кислорода. Кроме того, гомоцистеин повышает чувствительность клетки к цитотоксическому действию агентов, способных генерировать свободные радикалы [2]. В-третьих, при гипергомоцистеинемии имеет место активация экспрессии прооксидантных ферментов в том числе – НАДФН-оксидазы (Nox).

Повышенные концентрации гомоцистеина при отсутствии достаточной антиокислительной защиты, приводят к накоплению активных форм кислорода, следствием чего является дегенерация и фрагментация ДНК, активация поли-(АДФ)-рибоза-полимеразы, истощение энергетических запасов клетки, высвобождение цитохрома С из митохондрий и активация проапоптозного каскада семейства каспаз, и в итоге – апоптоз/некроз клетки [3].

Общая концентрация гомоцистеина в плазме крови состоит из свободного (< 1%), связанного с белками (~ 80% связано с альбумином) и представленного в форме ди-

сульфидов (цистин, Hcy-Cys и проч.), поэтому элиминация связанного гомоцистеина представляет некоторые трудности [7].

Так как гипергомоцистеинемия является повреждающим фактором при многих состояниях, то активно изучаются возможности её коррекции. Наиболее доступными факторами снижения уровня гомоцистеина являются витамины B_2 , B_6 , B_{12} и фолиевая кислота [3]. В ряде случаев это ведёт к улучшению течения заболеваний, в частности ИБС [8].

Элиминация гомоцистеина изучалась при проведении программного гемодиализа (ГД) у пациентов с хронической почечной недостаточностью. При этом, несмотря на то, что содержание гомоцистеина в крови после сеанса стандартного ГД снижалось на 20–40%, общепризнанной является неэффективность диализной коррекции гипергомоцистеинемии, поскольку за 4–5-часовой сеанс ГД выводится лишь около 100 мкмоль гомоцистеина. Низкий уровень экскреции гомоцистеина на ГД обусловлен, главным образом, тем, что основная часть (примерно 80%) гомоцистеина плазмы циркулирует в связанном с белками виде [7].

Следует иметь в виду, что существует прямая положительная корреляция между концентрациями гомоцистеина, креатинина и мочевой кислоты в плазме крови, что, по всей вероятности, отражает тесное взаимодействие их обмена [9]. Если сравнить K_m ферментов, метаболизирующих гомоцистеин, то он гораздо выше для транссульфирования, чем ре- и транс-метилирования. Например, K_m цистатионин β -синтазы (CBS) на порядок выше K_m обеих гомоцистеин метилтрансфераз. Следовательно, реметилирование преимущественно протекает при низких концентрациях Hcy, в то время, как CBS утилизирует гомоцистеин при высоких концентрациях [10].

По данным литературы, в отношении

определения уровня гомоцистеина существуют различные методы, и, соответственно, нормы. По данным одних авторов, гипергомоцистеинемия – это уровень гомоцистеина выше 15 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина плазмы крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой [8].

G. Minniti et al. [11] использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию при обследовании 77 взрослых здоровых людей. В результате уровень гомоцистеина составил $8,4 \pm 2,15$ мкмоль/л у мужчин и $7,1 \pm 1,18$ мкмоль/л у женщин.

Как оказалось, наиболее важными факторами при определении гомоцистеина с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) является пробоподготовка, а именно характеристики флуоресцентной метки и восстановителя. В нашей лаборатории при определении гомоцистеина с применением HPLC у здоровых людей его уровень составлял 5,8 мкмоль/л, а случаи гипергомоцистеинемии крайне редко превышали 8–14 мкмоль/л [12].

Поэтому **целью** нашего исследования стало изучение уровня гомоцистеина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием наиболее эффективных методических разработок у здоровых доноров, пациентов с сепсисом при проведении/отсутствии у этой группы больных экстракорпоральной детоксикации с использованием антипротеиназного биоспецифического сорбента «Овосорб» (Беларусь).

Материал и методы

В исследование уровня гомоцистеина было включено 71 человек. 24 из 71-го были здоровыми донорами (12 мужчин и

12 женщин). Средний возраст этой группы составил $39,2 \pm 18,2$ лет.

Клиническое исследование было рандомизированным. Критериями включения пациентов были: наличие диагноза «сепсис» различной степени тяжести (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок или сепсис с полиорганной недостаточностью) и любой этиологии (абдоминальный, панкреатогенный, акушерский, менингеальный, тонзиллогенный, одонтогенный и др.), согласно критериям Согласительной Конференции Американского колледжа пульмонологов и специалистов критической медицины (1992 г.); возраст от 17 до 85 лет. Пациент исключался из исследования при наличии любого из следующих критериев: беременность; острое нарушение мозгового кровообращения; инфаркт миокарда; коронарная ангиопластика или шунтирование в течение последних 6 месяцев до исследования; наличие злокачественной опухоли; наличие ВИЧ-инфекции или хронического вирусного гепатита В или С; туберкулез легких или внутренних органов; эпилепсия с клонико-тоническими судорогами; неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как 2 значения диастолического давления более 110 мм рт. ст. или 2 значения систолического артериального давления более 180 мм рт. ст.; наличие хронической почечной недостаточности любой стадии, цирроза печени, хронического алкоголизма и наркомании.

В клинике нами было обследовано 47 больных. При поступлении в отделение реанимации и соответствии критериям включения и отсутствии критериев исключения больные были разделены на две группы (контрольную и опытную) с помощью компьютерной программы генератора случайных чисел [13]. Все больные получали традиционное лечение: антибиотиками, инфузионная терапия, парентеральная и иммунокорригирующая терапия, респи-

раторная и инотропная поддержка (при необходимости).

В контрольную группу (КГ) вошли 15 больных (8 мужчин и 7 женщин). Средний возраст пациентов в этой группе составил $39,2 \pm 17,4$ лет. Этим больным проводили консервативную терапию без использования методов экстракорпоральной детоксикации.

Опытную группу (ОГ) составил 32 пациента (17 мужчин и 15 женщин), которым проводили гемосорбцию (ГС) через антипротеиназный биоспецифический сорбент «Овосорб» (Беларусь) с помощью роликового насоса ВР-742 («Fresenius», Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом, после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрале составляла 80–90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 минут. Количество процедур составило 4–7. Средний возраст пациентов в этой группе составил $44,7 \pm 17,6$ лет.

У пациентов ОГ и КГ рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа и оценивали тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II при поступлении и после проведения интенсивной терапии.

Исследуемые параметры изучали в опытной группе в 6 этапов – при поступлении (до проведения 1-ой ГС), затем через 1 час после 1-ой ГС, через 24 часа после 1-ой ГС, до 3-ей ГС и через 1 час после 3 ГС и после всех ГС. В контрольной группе уровень гомоцистеина определяли при поступлении в отделение реанимации и при переводе в другие отделения при полной компенсации состояния септического пациента.

Общее содержание лейкоцитов в крови изучали в опытной группе в пять этапов: до проведения 1-ой ГС, затем после 1 ГС, 2 ГС, 3 ГС, и после всех ГС. В КГ лей-

коцитоз изучали при поступлении, после первых и третьих суток лечения, а так же после всего курса консервативной терапии без экстракорпоральной детоксикации.

Гомоцистеин определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате «Agilent 1100» (Германия) с флуоресцентной детекцией с использованием высокореагентного восстановителя Tris(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-дiazол-4-сульфонатом аммония (SBD-F, ammonium 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) фирмы «Fluka» (Германия) [14]. В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетилцистеин (NAC) [15].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы «Statistica 5.5». Медианой (Me), верхней и нижней квартилями представлены величины, не имеющие приближённо нормальное распределение. Для принятия решения о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Уровень значимости принят 5%. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. При сравнении зависимых групп с ненормальным распределением значений использовался непараметрический метод – критерий Вилкоксона.

Результаты

В группе доноров уровень гомоцистеина составил 5,3 (4,4; 6,1) мкмоль/л. Данные по изменению уровня гомоцистеина у пациентов с сепсисом представлены в таблице 1.

Данные по изменению общего содержания лейкоцитов у пациентов с сепсисом представлены в таблице 2.

Таблица 1

Динамика уровня гомоцистеина у пациентов с сепсисом

Этапы исследования	Контрольная группа пациентов (n=15)		Опытная группа: (n=32)	
	Гомоцистеин, мкмоль/л Ме (25; 75)	p	Гомоцистеин, мкмоль/л Ме (25; 75)	p
При поступлении (до 1-ой ГС)	11,03 (8,7; 12,5)		9,7 (6,7; 14,1)	0,9**
После 1-ой ГС через 1 час	-		8,7 (5,6; 10,5)	0,3*
После 1-ой ГС через 24 часа	-		6,3 (5,8; 9,7)	0,6*
До 3-ей ГС	-		7,15 (6,3; 9,5)	0,2*
После 3-ей ГС через 1 час	-		7,5 (5,29; 10,1)	0,22*
При переводе или после всех ГС	10,9 (7,3; 18,8)	0,78*	7,2 (4,9; 8,5)	0,042* 0,05**

Примечания: - показатель не изучали; *– уровень p в сравнении с начальным этапом исследования (критерий Вилкоксона); **– уровень p в сравнении со сходным этапом исследования контрольной группой (критерий Манна-Уитни)

Результаты оценки изменений тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II и ЛИИ у пациентов 2 групп представлены в таблице № 3.

Обсуждение

При обследовании здоровых доноров уровень гомоцистеина составил 5,3

мкмоль/л. У пациентов с сепсисом при поступлении в отделение реанимации концентрация Нсу была выше в два раза. В процессе интенсивной терапии в контрольной группе без экстракорпоральной детоксикации не происходит статистически достоверного снижения гомоцистеина.

При проведении гемосорбции отмечается тенденция к некоторому увеличению

Таблица 2

Динамика изменения лейкоцитоза у пациентов с сепсисом

Этапы исследования	Контрольная группа пациентов (n=15)		Опытная группа: (n=32)	
	Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л Ме (25; 75)	p	Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л Ме (25; 75)	p
При поступлении или до 1-ой ГС	17,25 (6,7; 22,4)		14,8 (10,75; 21,15)	0,77**
После 1-ой ГС или после 1-ых суток лечения	12 (5,6; 16,6)	0,23*	13,5 (10,3; 17,85)	0,05* 0,3**
После 2-ой ГС	-		10,9 (8,7; 16,6)	0,004*
После 3-ей ГС или после 3-ех суток лечения	12,9 (7,6; 20)	0,26*	11,6 (7,9; 13,9)	0,024* 0,6**
При переводе или после всех ГС	14,9 (9,7; 18,5)	0,15*	9,4 (7,8; 11,4)	0,036* 0,0008**

Примечания: - показатель не изучали; *– уровень p в сравнении с начальным этапом исследования (критерий Вилкоксона); **– уровень p в сравнении со сходным этапом исследования контрольной группой (критерий Манна-Уитни)

Таблица 3

Динамика изменения тяжести состояния по шкале APACHE II и ЛИИ у септических пациентов

Этап исследования	При поступлении Медиана (Me), (25; 75)		После всего лечения Медиана (Me), (25; 75)	
	баллы по шкале APACHE II	ЛИИ	баллы по шкале APACHE II	ЛИИ
Контрольная (n=15)	14,4 (12; 17)	9,8 (5; 26,2)	7,0 (7; 9)	4,9 (3,8; 13,2)
p (Вилкоксона)			0,005*	0,047*
Опытная группа (n=32)	16,2 (11; 21)	10,5 (6,6; 15,3)	4 (4; 5)	2,0 (1; 4,1)
p (Вилкоксона)			0,003*	0,002*
p (Манна-Уитни)	0,6**	0,77**	0,00011**	0,0058**

Примечания: *– уровень p в сравнении с начальным этапом исследования; **– уровень p в сравнении с контрольной группой без применения экстракорпоральной детоксикации

уровня гомоцистеина через 1 час после процедуры. Но через 24 часа после гемосорбции уровень гомоцистеина становится ниже, чем до проведения процедуры. Возможно, увеличение концентрации гомоцистеина после проведения сеанса экстракорпоральной детоксикации с применением гемосорбента «Овосорб» связано с улучшением микроциркуляции, которая и приводит к нормализации метаболизма метионина и гомоцистеина. Ещё одним из механизмов может быть изменение пролиферативной активности лейкоцитов после гемосорбции. Так как известно, что при активации лейкоцитов человека митогенами наблюдается дозозависимый рост концентрации Нсу в среде инкубации достигая 600% по сравнению с базовой величиной [16, 17]. Интересно, что этот эффект подавляют противовоспалительные препараты – ацетилсалициловая кислота и ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы – аторвастатин [18, 19].

Кроме того, нормализация оксидоредуктазных процессов в клетках приводит к повышению уровня и активности цистатионин β-синтетазы (CBS) – скоростьюлимитирующего фермента пути транссульфирования Нсу, что позволяет, спустя неко-

торое время (через 24 часа после процедуры), снизить уровень цитотоксичной аминокислоты [20].

Интересно, что применение гемосорбции позволяет достоверно снизить показатель общего содержания лейкоцитов в крови и приблизить значения уже на вторые сутки к нормальным. В контрольной группе без экстракорпоральной детоксикации нормализация лейкоцитоза происходит постепенно, однако отмечаемые изменения статистически не значимы. При этом лейкоцитоз к концу лечения не снижается, а наоборот отмечается тенденция к увеличению.

При сепсисе помимо количественного происходят и качественные изменения состава крови. При сравнении ЛИИ в двух группах отмечается более быстрая и достоверная нормализация в опытной группе.

При оценке степени тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II при поступлении КГ и ОГ являются равнозначными. При проведении гемосорбции через антипротеиназный гемосорбент «Овосорб» происходит достоверное снижение степени тяжести состояния пациентов. Отмечается статистически значимое различие между КГ и ОГ после всего лечения

при оценке по шкале APACHE II.

Все это влияет на продолжительность лечения в реанимационном отделении. Так отмечено снижение койко-дня с 10 дней в контрольной до 6 ($p=0,049$ критерий Манна-Уитни) дней в опытной группе.

Следовательно, включение в интенсивную терапию биоспецифического гемосорбента «Овосорб» позволяет уменьшить содержание гомоцистеина и приблизить его содержание в плазме крови к уровню доноров. Общее содержание лейкоцитов, ЛИИ и тяжесть состояния пациентов, оцененная по шкале APACHE II, также достоверно снижаются.

Выводы

Уровень цитотоксичной аминокислоты – гомоцистеина у пациентов с сепсисом повышен.

В процессе интенсивной терапии при проведении обычного консервативного лечения уровень гомоцистеина в плазме крови не снижается.

Использование антипротеиназного биоспецифического сорбента «Овосорб» (Беларусь) в комплексной интенсивной терапии сепсиса позволяет через сутки снизить содержание гомоцистеина и приблизить его к уровню здоровых доноров. Возможно, изменение концентрации Нсу может служить как терапевтическим, так и прогностическим фактором.

При применении гемосорбции отмечается нормализация общего количества лейкоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации за более короткий промежуток времени.

В результате использования гемосорбции через сорбент «Овосорб» в комплексном лечении сепсиса происходит снижение длительности лечения пациентов в отделении реанимации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Methionine metabolism in an animal model of sepsis / A. Semmler [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2008. – Vol. 46. – P. 1398-402.
2. Papatheodorou, L. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia / L. Papatheodorou, N. Weiss // Antioxid. Redox Signal. – 2007. – Vol. 9, N 11. – P. 1941-1958.
3. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 4 -7.
4. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis / L. Harker [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 291. – P. 537-43.
5. Hansrani, M. Homocysteine in myointimal hyperplasia / M. Hansrani, J. Gillespie, G. Stansby // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2000. – Vol. 23. – P. 3-10.
6. Rodiono, R. N. The homocysteine paradox / R. N. Rodionov, S. R. Lentz // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28, N 6. – P. 1031-1033.
7. Glushchenko, A. V. Molecular targeting of proteins by L-homocysteine: mechanistic implications for vascular disease / A. V. Glushchenko, D. W. Jacobsen // Antioxid Redox Signal. – 2007 – Vol. 9, N 11. – P. 1883-1898.
8. Welch, G. Homocysteine and atherosclerosis / G. Welch, J. Loscalo // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338, N 15. – P. 1042-1050.
9. Jacobsen, D. W. Determinants of hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurture / D. W. Jacobsen // Am. J. Clin. Nutr. – 1996. – Vol. 64, N 4. – P. 641-642.
10. Finkelstein, J. D. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation / J. D. Finkelstein // Eur. J. Pediatr. – 1998. – Vol. 157. – Suppl. 2. – P. S40-S44.
11. Determination of plasma and serum homocysteine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection / G. Minniti [et al.] // J. Chromatogr. A. – 1998. – Vol. 828, N 1-2. – P. 401-405.
12. Navumau, A. V. Plasma homocysteine levels in pregnant women with birth defects fetuses / A. V. Navumau, M. M. Zolotukhin, A. R. Plotski // Acta Biochem. Pol. – 2006. – Vol. 53. – Suppl. 1. – P. 195.
13. Random generator source [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://www.grsmu.by/show.php?n=134.htm>. – Дата доступа: 21.02.2009.
14. Krijt, J. Measurement of homocysteine and other aminothiols in plasma: advantages of using tris(2-carboxyethyl)phosphine as reductant compared with tri-n-butylphosphine / J. Krijt, M. Vackov, V. Kozich // Clin. Chem. – 2001. – Vol. 47, N 10. – P. 1821-

1828.

15. Hyperhomocysteinemia induced by folic acid deficiency and methionine load-applications of a modified HPLC method / P. Durand [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 1996. – Vol. 252, N 16 – P. 83-93.

16. Homocysteine accumulates in supernatants of stimulated human peripheral blood mononuclear cells / K. Schroecksadel [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 134, N 1. – P. 53-56.

17. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation / K. Schroecksadel [et al.] // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2004. – Vol. 5, N 1. – P. 107-118.

18. Aspirin downregulates homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells / K. Schroecksadel [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2005. – Vol. 62, N 2. – P. 155-160.

19. Atorvastatin suppresses homocysteine formation

in stimulated human peripheral blood mononuclear cells / K. Schroecksadel [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2005. – Vol. 43, N 12. – P. 1373-1376.

20. Elmore, C. L. The many flavors of hyperhomocysteinemia: insights from transgenic and inhibitor-based mouse models of disrupted one-carbon metabolism / C. L. Elmore, R. G. Matthews // Antioxid Redox Signal. – 2007. – Vol. 9, N 11. – P. 1911-1921.

Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. БЛК д.19-201/2,
тел. моб. +375 29 78-225-98,
e-mail: viktor912@mail.ru,
Предко В. А.

Поступила 05.05.2009 г.