

УДК 616.12-005.4-036.1-092:612.398.192.(048.8)

**АМИНОКИСЛОТЫ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИКЕ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА****Синькеев М.С., Скворцов Ю.И., Богданова Т.М., Скворцов К.Ю.***ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: sinkeev@gmail.com*

В обзоре рассмотрена роль аминокислот крови в патогенезе и клинике ишемической болезни сердца. Учитывая ключевую роль аминокислот в генезе различных заболеваний, в обзоре обобщены данные о влиянии аминокислот и промежуточных продуктов их обмена на генез и клинику ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, аминокислоты**THE ROLE OF BLOOD AMINO ACIDS IN PATHOGENESIS AND CLINICAL
FEATURES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE****Sinkeev M.S., Skvortsov Y.I., Bogdanova T.M., Skvortsov K.Y.***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: sinkeev@gmail.com*

The review examined the role of blood amino acids in the pathogenesis and clinical features of coronary heart disease. Believing the role of amino acids in the pathogenesis of various diseases, review summarizes data on the effect of amino acids and intermediates of their exchange on the genesis and the clinicsof coronary heart disease.

Keywords: Coronary heart disease, amino acids

Органические соединения, находящиеся в цитоплазме живой клетки, представлены, в основном, белками. На их долю приходится более 50% сухого веса клетки. Главными структурными компонентами белков, являются аминокислоты, определяющие важнейшие свойства и функции белков, в том числе и энзимов. История выделения отдельных аминокислот из гидролизата белка восходит к XIX веку, когда впервые был выделен глицин. С тех пор были выделены и описаны двадцать аминокислот, с наибольшей частотой встречающихся в белковых молекулах. Последним был открыт треонин, впервые выделенный W. Rose в 1935 г. из гидролизатов фибрина [34]. Позднее в отдельных молекулах были обнаружены некоторые редко встречающиеся аминокислоты. Роль двадцати аминокислот в определении конформации белков, их свойств в приложении к процессам биохимизма миокарда и сосудистой стенки является предметом настоящего обзора.

Каждая молекула аминокислоты содержит амино- и карбоксильную группы ($-NH_2$ и $-COOH$ соответственно). Все известные аминокислоты, кроме глицина и таурина, имеют асимметрию, в зависимости от стороны молекулы, к которой прикреплена аминогруппа, обозначаемую «L» или «D». В нативных белковых молекулах аминокислотные остатки имеют конфигурацию «L». Аминокислоты с конфигурацией «D» образуются некоторыми штаммами бактерий, не участвуют в синтезе белков и пептидов и обладают способностью угнетать активность ферментов.

Отдельные аминокислоты не синтезируются эндогенным путем и для удовлетворения анаболических потребностей организма должны поступать извне. Такие аминокислоты обозначаются как незаменимые, и к ним относятся лейцин, изолейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин.

К полузаменимым аминокислотам относятся те, которые образуются в организме, однако, в количествах, недостаточных для удовлетворения естественных потребностей: аргинин, гистидин, цистеин и таурин (в детском возрасте).

Некоторые аминокислоты обладают полифункциональностью за счет своего участия в конформации белков, полипептидов, влиянии на активность ферментов, гормонов и потому их роли в организме до настоящего времени считаются ключевыми. К этим аминокислотам относят метионин, таурин, цистеин, лизин, аргинин, триптофан и глутамин.

К настоящему времени, в связи с использованием новых методов хроматографии высоких разрешений, появились сведения о дисбалансе аминокислот и их связи с клинической симптоматикой при различных заболеваниях и воздействиях ксенобитов. Нарушения в обмене аминокислот описаны при железодефицитных анемиях [1], заболеваниях кожи [4], при воздействии на организм цианидов [46], сероуглерода [3], острым и хроническом поступлении в организм алкоголя [7].

Обмен аминокислот при ишемической болезни сердца изучается с начала

пятидесятых годов XX столетия. В экспериментальных условиях в зоне инфаркта миокарда, развившемся у собак после пережатия коронарной артерии, наблюдалось выраженное снижение спектра свободных аминокислот крови [42]. При выраженном, прогрессирующем, кардиосклерозе в миокарде кроликов повышалось содержание фенилаланина и тирозина [2], что было в последующем установлено в клинике у больных ишемической болезнью сердца, причем степень повышения уровня аминокислот изменялась в зависимости от клинических форм коронарного атеросклероза (стенокардия различных функциональных классов, инфаркт миокарда) [5].

При анализе содержания свободных аминокислот в сыворотке крови, выявляемых при помощи нисходящей бумажной хроматографии, у больных коронарной недостаточностью концентрации аланина, аспарагиновой кислоты, валина, глутаминовой кислоты, лейцина, изолейцина, серина, треонина, фенилаланина были выше в сравнении с показателями здоровых лиц. В острую стадию инфаркта миокарда в сыворотке крови больных снижалось содержание аспарагиновой и глутаминовой аминокислот, а также треонина и валина, в подостром периоде и на стадии реабилитации пациентов в сыворотке повышалась концентрация аспарагиновой и глутаминовой аминокислот, а также серина, треонина, фенилаланина, изолейцина и лейцина [6].

С унификацией методов анализа аминокислот в крови и моче здоровых и больных лиц была утрачена разноречивость в результатах ранних исследований, установлены популяционные уровни нормальных значений содержания аминокислот в зависимости от пола и возраста, были опубликованы таблицы потребностей в аминокислотах и разработаны качественные и количественные критерии необходимых аминокислотных добавок к пищевым продуктам Национальным исследовательским советом по аминокислотным потребностям США. Далее будет описана роль аминокислот и промежуточных продуктов их обмена у здоровых и пациентов с различными заболеваниями, учитывая их ключевую роль в организме. Речь пойдет о метионине, таурине, цистеине, лизине, аргинине и триптофане.

Метионин является ключевой незаменимой аминокислотой, донатором метильных групп и серы. Принимает активное участие в формировании всех тканей организма, обмене углеводов, жиров и аминокислот, в активации антиоксидантных и детоксицирующих систем. Метионин служит эссенциальным предшественником цистеина,

трипептидаглютамина, таурина и посредством цистеина участвует в образовании инсулина и коэнзима А. Процессы метилирования (через S – аденозилметионин) необходимы для экспрессии генов, равновесия симпато – адреналовой системы, образования холина и ацетилхолина. Нарушения активности ферментов, участвующих в метаболизме метионина, приводят в клинике к проявлениям остеопороза и нейропсихической патологии [15, 35].

В отношении ишемической болезни сердца особую роль играют нарушения образования метионина, приводящие к накоплению в крови и моче его предшественника гомоцистеина.

При обследовании и лечении пациентов с гомоцистеинурией было обнаружено раннее и бурное развитие атеросклероза у молодых лиц [11, 20, 21, 37, 43]. В 1969г. впервые было опубликовано предположение, что гипергомоцист(е)инемия является существенным фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [33].

Клинические исследования, проведенные в течение сорока последующих лет выявили существенное его влияние на разрастание клеток гладкой мускулатуры с последующей эндотелиальной дисфункцией сосудов и развитием артериальной гипертензии с высоким риском тромбозов [31, 51, 54]. Когортные исследования подтвердили описанные результаты, более того, было установлено, что даже умеренное повышение концентрации гомоцист(е)ина в плазме является фактором риска раннего атеросклероза [10, 16, 19, 56].

Термином «гомоцистеин» в биохимии обозначают общую концентрацию свободного и связанного с белком гомоцистеина, гомоцистина (дисульфид гомоцистеина) и тионолактонагомоцистеина. Этот пул измеряется доступными и распространенными анализами [38]. В основе этих методов «золотым стандартом» остается высокоэффективная жидкостная хроматография с коэффициентом разброса результатов от 1,1 до 2,8% в индивидуальных замерах и от 2,1 до 11,4% в замерах партии образцов [28, 45].

В исследовательских центрах США было установлено, что повышенные уровни гомоцистеина могут быть снижены путем добавок в пищевые продукты фолиевой кислоты и витаминов группы В. В девяти рандомизированных контролируемых клинических исследованиях установлены клинические эффекты снижения уровня гомоцист(е)ина в плазме – смертность от ИБС у мужчин снизилась более, чем на 15%, у женщин на 8% [10, 12, 25, 40, 41, 44].

Причины гипергомоцистеинемии могут быть условно разделены на врожденные (ферментная недостаточность) и приобретенные (факторы риска).

К врожденным причинам относится генетически обусловленная недостаточность ряда ферментов, блокирующих превращение гомоцистеина в метионин. К упомянутым ферментам относятся цистатион-β-синтаза, метилтетрафолатредуктаза, метионин-синтаза. У пациентов с дефицитом отдельных ферментов из перечисленных в раннем возрасте наблюдаются вегето-сосудистые и нейропсихические девиации [22].

К приобретенным причинам, т.е. факторам риска гипергомоцистеинемии, относится недостаточность питания, курение сигарет, прием некоторых лекарств, принадлежность к мужскому полу, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования молочной железы, придатков и поджелудочной железы [8, 26, 32, 50].

Нутрициальная недостаточность фолиевой кислоты и витаминов группы В, эфиров – кофакторов в метаболизме гомоцистеина является причиной умеренного повышения уровня последнего в плазме у населения США в целом [44] и признаны самым сильным предиктором повышенного уровня гомоцистеина. Компоненты табачного дыма, поступая в организм, тормозят синтез пиридоксина и тем самым снижают в плазме концентрацию витамина В₆, что в свою очередь приводит к гипергомоцистеинемии [39].

Прием метотрексата, эуфиллина также приводит к повышению уровня гомоцистеина, когда дальнейшее превращение последнего тормозится при процессах метаболического распада этих лекарств [51].

Патогенетическая роль гомоцистеина в развитии ишемической болезни сердца

Основные факторы участия гомоцистеина в генезе ИБС установлены экспериментально. Высокое содержание гомоцистеина в плазме ускоряет окисление липопротеидов низкой и очень низкой плотности, тем самым усиливает развитие атеросклероза, изменяет коагуляционный каскад и повышает тромбогенность крови [23, 24]. Гомоцистеин с участием гомоцистеинтиолактона оказывает *in vitro* и *in vivo* прямое повреждающее воздействие на эндотелиальные клетки, приводя к нарушениям эндотелиального фактора вазодилатации, повышению давления крови на стенки сосудов и усилению имбибиции их липопротеидами [29, 47]. Повышенные уровни гомоцистеина усиливают перекисное окисление

липидов через генерацию перекиси водорода и супероксидных радикалов [55]. Помимо перечисленных факторов, повышение уровня гомоцистеина стимулирует разрастание гладкомышечных клеток сосудистой стенки, усугубляя сужение кровеносного русла [48, 49].

Проведенные популяционные исследования показали, что связь между гипергомоцистеинемией и риском развития ИБС носит линейный характер с относительным риском увеличения уровня гомоцистеина в 1,3–1,4 на 5 мкмоль/л [10, 16, 41].

Другие аминокислоты влияющие на состояние сосудистой стенки.

Говоря о роли лизина в патогенезе атеросклеротического повреждения артериальных сосудов, необходимо начать с аскорбата, называемого также витамином С, который необходим для выработки коллагена, главного компонента соединительной ткани, наиболее широко представленного в организме. Витамин С участвует в анаболизме фермента лизилгидроксилазы, обеспечивающего связь лизина с полосками коллагена в структуре соединительной ткани. Недостаточность витамина С приводит к ослаблению коллагеновых нитей за счет разрыва лизиновых связей. В свою очередь ослабление коллагена приводит к поражению соединительной ткани, кожи, зубов, волос, стенок артерий. Крайняя степень выраженности недостаточности витамина С в клинике обозначается как цинга, при которой невозможно восстановление коллагена, в результате чего стенки артерий покрываются трещинами с последующими разрывами и кровотечениями, приводящими к фатальному исходу [13, 14, 30].

Лизин формирует связи между трансаминазами и пиридоксальфосфатом, так как несет в своем составе две аминокислоты: одна влияет на пептидную связь с белками трансаминаз, другая сохраняет резервы и целостность пиридоксальфосфата. Лизин участвует в образовании коллагена, укреплении сосудистой стенки, в формировании карнитина, способствует утилизации жирных кислот для энергетического потенциала клеток и сохранения иммунной реактивности организма [36, 53].

При разрыве стенок артерий, коллагеновые нити, связанные друг с другом посредством лизина, отделяются и выступают в просвет сосудов, как и остатки лизина, и омываются циркулирующей кровью. Липопротеин А, специфическая форма холестерина, присутствующий в кровотоке, располагает рецепторами к лизину, связывается с ним и проникает в толщу интимы сосудов, таким образом запускается процесс

атеросклероза. С течением времени отложения комплекса в сосудистую стенку нарастают с образованием бляшки, уменьшается внутренний диаметр артерии, снижается кровоснабжение органов, в это же время весьма вероятен разрыв атеросклеротической бляшки, что приводит к атеротромбозу, вызывающему инфаркты миокарда и внезапную смерть. Эксперименты проведенные на лабораторных мышах показали, что у животных, обладающих в составе крови лизином, неспособным к связям с липопротеином А, наблюдается пятикратное снижение образования атеросклеротических бляшек [9, 52]. Аналогичные по своей направленности результаты, опубликованные ранее, создали основу единой теории патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний человека, опубликованную L. Pauling в 1989 году, требующей отдельных обзора и анализа.

Аргинин. Потребности организма в аргинине превышают способности к его эндогенному синтезу, в связи с этим аргинин рассматривается как полузаменимая аминокислота. Аргинин служит предшественником оксида азота, влияющего на агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, снижая способность к тромбообразованию и уменьшая сосудистую реактивность атеросклеротически измененных артерий и способствует формированию коллагена в стенках сосудов [17, 18, 27].

В отношении двух последних аминокислот необходимы дальнейшие исследования для уточнения их изменений у больных ИБС.

Список литературы

1. Иванов А.П. Содержание некоторых свободных аминокислот в сыворотке крови больных железодефицитным малокровием: дис... канд. мед. наук. – Саратов, 1970. – 270 с.
2. Меерсон Ф.З. Миокард при гипертрофии, гиперфункции и недостаточности сердца. – М., 1965. – 320 с.
3. Ольховская А.Г. Изменение активности ферментов крови у работающих в производстве кордного волокна // Гигиена труда и профзаболевания. – 1973. – № 6. – С. 21–23.
4. Суворов А.П. Новые данные о биохимических механизмах патогенеза и методы корригирующей терапии больных псориазом: дис... докт. мед. наук. – Саратов, 1988. – 369 с.
5. Сулимова Н.А., Тронь М.М., Тондий Л.Р. Содержание тирозина и фенилаланина при коронарном атеросклерозе // Врачебное дело. – 1964. – № 11. – С. 64–67.
6. Тряпшкo А.Д. К вопросу содержания некоторых свободных аминокислот в сыворотке крови при коронарной недостаточности: дис... канд. мед. наук. – Саратов, 1967. – 162 с.
7. Badawy A.A. Effects of alcohol on tryptophan metabolism // Biochem. Soc. Trans. 1988. – Vol. 16. – № 3. – P. 254–256.
8. Baigent C., Burbury K., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 147–152.
9. Boonmark N.W., Lou X.J., Yang Z.J., et al. Modification of apolipoprotein (A) lysine binding site reduces atherosclerosis in transgenic mice // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100 (3). – P. 558–564.
10. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049–1057.
11. Carson N A J., Neill D.W. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland // Arch. Dis. Child. – 1962. – Vol. 37. – P. 507–513.
12. Christen W.Q., Ajani U.A., Glynn R.J., et al. Blood levels of homocysteine and increased risk of cardiovascular disease: causal or casual? // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 363–375.
13. Collagen and lysine cross linking image. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://umich.edu/> (дата обращения: 25.08.2014).
14. Collagen consists of three polypeptide chains, termed alpha chains, which are arranged in a parallel triple helix. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ohiolink.edu/etd/send-pdf.cgi> (дата обращения: 23.08.2014).
15. Croes S., Merr P., Nette P. Cortisol reaction in success and failure condition in endogenous depressed patients and controls // Psychoneuroendocrin. – 1993. – Vol. 18. – P. 23–35.
16. Danesh J., Lewington S. Plasma homocysteine: systematic review of published epidemiological studies // J. Cardiovasc. Risk. – 1998. – Vol. 5. – P. 229–232.
17. Demitrack M.A. Chronic fatigue syndrome: a disease of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis (editorial) // Ann. Med. – 1994. – Vol. 26 (1). – P. 1–5.
18. Demitrack M.A., Dale J.K., Straus S.E., et al. Evidence for impaired activation of the chronic fatigue syndrome // J. Clin. EndocrinMetab. – 1991. – Vol. 73. – P. 1224–1234.
19. Eicelboom J.W., Lonn E., Genest J.Jr. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 131. – P. 363–375.
20. Gerritsen T., Weisman H.A. Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine // Pediatrics. – 1964. – Vol. 33. – P. 413–420.
21. Gibson J.B., Carson N.A., Neill D.W. Pathological findings in homocystinuria // J. Clin. Pathol. – 1964. – Vol. 17. – P. 427–437.
22. Haan E.A., Rogers J.G., Lewis G.P., et al. 5,10 – Methylene tetrahydrofolate – reductase deficiency, clinical and biochemical features of a further case // J. Inherited Met Dis. – 1985. – Vol. 8. – P. 53–57.
23. Harpel P.C., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis // J. Nutr. – 1996. – Vol. 126. – P. 1285–1289.
24. Heinecke J.W., Rosen H., Suzuki L.A., et al. The role of sulfur containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells // Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262. – P. 10098–10003.
25. Homocysteine lowering Trialist's Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta – analysis of randomized trials // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P. 894–898.
26. Jacques P.F., Rosenberg I.H., Rogers G., et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 69. – P. 482–489.
27. Jeffries W.M. Mild adrenocortical deficiency, chronic allergies, autoimmune disorders and the chronic fatigue syndrome: a continuation of the cortisol story // Med Hypotheses. – 1994. – Vol. 42 (3). – P. 183–189.
28. Kuo K., Still R., Cale S., et al. Standardization (external and internal) of HPLC assay for plasma homocysteine // Clin Chem. – 1997. – Vol. 43. – P. 1653–1955.
29. Lentz S.R., Sobey C.G., Piegors D.J., et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet – induced hyperhomocysteinemia // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 24–29.
30. Maeda Nobuo et al. Aortic wall damage in mice unable to synthesize ascorbic acid // PNAS. 2000. – Vol. 97 (2). – P. 841–846.
31. Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from Nutritional Committee, American Heart Association // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 178–182.
32. Mayer E.L., Jacobsen X.W., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 517–527.

33. Mc Cully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis // *Ann. J. Pathol.* – 1969. – Vol. 56. – P. 111–128.
34. Meister A. *Biochemistry of the Amino Acids*, 2-nd ed. 2 vols // Academic Press Inc., New York, 1966. – 232 p.
35. Melamed S., Bruhis S. The effects of chronic industrial noise on urinary cortisol, fatigue and irritability: a controlled field experiment // *J. Occup. Environ. Med.* – 1996. – Vol. 38 (3). – P. 252–256.
36. Mendlewicz J. Hypothalamic – pituitary – adrenal axis function in chronic schizophrenia: association with clinical features // *Neuropsychobiol.* – 1992. – Vol. 25. – P. 1–7.
37. Mudd S.H. Homocystinuria an enzymatic defect // *Science.* – 1964. – Vol. 143. – P. 1443–1445.
38. Mudd S.H., Levy H.L. Plasma Homocyst(e)ine or homocysteine? (letter) // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 325.
39. Nygard O., Wollset S.E., Refsum H., et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Nordaland/Homocysteine Study // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1526–1533.
40. Oakley G.P. Doubling the number of women consuming vitamin supplements pills containing folic acid: an urgently needed birth defect prevention complement to the folic acid fortification of cereal grains // *Reprod. Tox.* – 1997. – Vol. 11. – P. 579–581.
41. Omenn G.S., Beresford S.A., Motulsky A.G. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 421–424.
42. Roberts E., Chanin M.A., Greenstein S. Free amino acids patterns in cardiac muscle several species // *Fed. Proc.* – 1955. – Vol. 14. – P. 269–272.
43. Schmike R.N., Mckusick V.A., Huang T., et al. Homocystinuria // *JAMA.* – 1965. – Vol. 193. – P. 711–719.
44. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W. et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 2693–2698.
45. Still R.A., Mc Dowell I.F. Clinical implication of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease // *J. Clin. Pathol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 183–185.
46. Sunshine I. The necessity for tissue studies in fatal cyanide poisonings // *Int. Arch. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg.* – 1964. – Vol. 20. – P. 558–561.
47. Sutton – Tyzzell K., Bostom A., Selhub J., et al. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1745–1749.
48. Tang L., Mamotte C.D., van Bockxmeer F.M., et al. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle // *Atherosclerosis.* – 1998. – Vol. 136. – P. 169–173.
49. Tsai J.C., Perrella M.A., Yoshizumi M., et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 6369–6373.
50. Ubbink J.B., Vermaak W.J., Delport R., et al. Effective homocysteine metabolism may protect South African blacks against coronary heart disease // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62. – P. 802–808.
51. Ueland P.M., Refsum H., Brattstrom L. Plasma homocyst(e)ine in cardiovascular disease / In: Francis R.B., editor. *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis and endothelial function* / New York, Marcel Dekker. – 1992. – P. 183–226.
52. Vitamin C Foundation Massage Board. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.vitamincfoundation.org/forum/index.php> (дата обращения: 20.08.2014).
53. von Zeissen D., Doerr P., Emrich H.H., et al. Diurnal variation of mood and the cortisol rhythm in depression and normal states of mind // *Eur Arch Psychiatr. Neur. Sci.* – 1987. – Vol. 237. – P. 36–45.
54. Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 1042–1050.
55. Welch G.H., Upechurch G.R., Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease // *Hosp. pract.* – 1997. – Vol. 32. P. – 81–82.
56. Wilcken D.E., Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism // *J. Clin. Invest.* – 1976. – Vol. 57. – P. 1079–1082.