УДК 616-092+616.61+616.153.478.6+616-053.2+616.155-071+618.33

ГОМОЦИСТЕИН — БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ. ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© *Маргарита Михайловна Гурова*[1,2], *Антонина Александровна Ртищева*[3]

[1] Лаборатория «Медико-социальные проблемы в педиатрии» НИЦ, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[2] Клинико-диагностический центр для детей. 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Маргарита Михайловна Гурова — доктор медицинских наук, заведующая отделением абдоминальной патологии с эндоскопией и функциональной диагностикой, ведущий научный сотрудник лаборатории. E-mail: itely@mail.ru

РЕЗЮМЕ. В обзорной статье представлены современные данные о роли гипергомоцистеинемии в развитии патологических состояний в педиатрии, начиная с внутриутробного периода. Показано, что гипергомоцистеинемия является фактором риска развития и прогрессирования социально-значимых заболеваний — сердечно-сосудистой патологии, патологии нервной системы, метаболических нарушений и почечной патологии, эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гомеостаза.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, дети.

HOMOCYSTEINE — THE BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL IMPORTANCE. PEDIATRIC ASPECTS (LITERATURE REVIEW)

© *Margarita M. Gurova*[1,2], *Antonina A. Rtishcheva*[3]

[1] Scientific research laboratory, St. Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] Pediatric Clinical Diagnostic Center. 192289, St. Petersburg, Oleko Dundicha str., 36, korp. 2
[3] First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Margarita M. Gurova — Doctor of Medicine, Head of the Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostics, Leading Researcher of the Laboratory. E-mail: itely@mail.ru

SUMMARY. The review article presents contemporary data of the role of hyperhomocysteinemia in the development of pathological conditions in pediatrics, starting from the prenatal period. It was shown that hyperhomocysteinemia is a risk factor for the development and progression of socially significant diseases — cardiovascular pathology, pathology of the nervous system, metabolic disorders and renal pathology, endothelial dysfunction and disorders in the homeostatic system.

Key words*:* homocysteine, hyperhomocysteinemia, children

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы возрос интерес к повышению уровня гомоцистеина в крови. Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза в коронарных, церебральных и периферических артериях [9]. Среди известных патогенетических механизмов гипергомоцистеинемии выявлено усиление окислительного стресса, развитие эндотелиальной дисфункции с последующей гиперкоагуляцией и развитием тромбозов [10].

Гомоцистеин (ГЦ) — аминокислота, которая является гомологом аминокислоты цисте-

ина. Как химическое производное цистеина ГЦ был описан в 1932 г. химиками Butz и Vigneaud [1]. ГЦ синтезируется из метионина в печени, при этом образуется S-адеметионин (SAM), который является донором метильной группы в реакциях трансметилирования. Оптимальная концентрация гомоцистеина в крови составляет 5–16 мкмоль/л [28]. Метаболизм гомоцистеина связан с образованием сульфида водорода (H_2S) с помощью ферментов цистатионин β-синтазы (CBS) и цистатионин γ-лиазы (CSE) [34].

ГЦ может накапливаться в крови и тканях, выделяться с мочой, вызывая гомоцистеинурию, в результате наследственного нарушения обмена гомоцистеина, гиповитаминоза фолиевой кислоты, гиповитаминоза витаминов B_{12} и B_6 [2]. Негативное воздействие на метаболизм ГЦ оказывают тяжелые металлы — свинец (Pb), хром (Cr), кадмий (Cd) и ртуть (Hg) [25].

В педиатрии дополнительно показана взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и заболеваниями почек, но и неврологической патологией — расстройствами аутистического спектра (РАС) и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [19].

ЦЕЛЬ

На основе анализа литературы показать значение гипергомоцистинемии при различных патологических состояниях в педиатрии.

МЕТОДЫ

С помощью баз PubMed и ключевых слов «гомоцистеин», «гипергомоцистеинемия», «педиатрия», «дети» было найдено 24 649 результатов. Для анализа отобрано 35 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного анализа, было показано значение гипергомоцистинемии при следующих патологических состояниях: 1) влияние на течение беременности и состояние здоровья плода, 2) при патологии сердечно-сосудистой системы, 3) при патологии нервной системы, 4) при патологии почек, 5) при обменных нарушениях.

Влияние на течение беременности и состояние здоровья плода.

Проведенные исследования подчеркивают, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является значимым фактором риска невынашивания беременности [8, 13], увеличивает риск возникновения пороков развития плода и неблагоприятно воздействует на последующее нервно-психическое развитие ребенка [31]. Повышенный уровень ГЦ оказывает долгосрочное негативное влияние на развитие мозга с последующим ухудшением когнитивных функций ребенка особенно в случае сочетания с дефицитом фолатов [12, 16]. Показано, что возникновение дефектов нервной трубки во время беременности может быть вызвано не только повышением уровня ГЦ матери [20, 22], но и отца. Так наследственная ГГЦ у мужчин приводит к метилированию ДНК сперматозоидов, что может вызывать эпигенетические модификации, ассоциированные с развитием дефектов нервной трубки у плода [37].

При анализе результатов исследований на животных было показано, что пренатальную ГГЦ можно спровоцировать хронической нагрузкой L-метионином беременных крыс, что приводило к значительному увеличению содержания L-гомоцистеина как в крови матерей, так и в крови и мозге плодов. Значительное снижение массы плаценты, плода и головного мозга плода было обнаружено морфометрическими исследованиями на 20-е сутки беременности [18]. Сходный эффект оказывают высокие уровни хлорорганических пестицидов в плазме крови матери [36] и курение матери за счет снижения уровня фолиевой кислоты и витамина B_{12} [33].

При ГГЦ чаще отмечается неблагоприятное течение беременности с развитием преэклампсии и эклампсии [29]. Помимо этого, после родов, более высокий уровень развития материнской депрессии также положительно коррелировал с повышенным уровнем ГЦ [38].

ГЦ и патология сердечно-сосудистой системы.

В исследовании Karger и соавт. показано, что ГГЦ способствует прогрессированию кальцификации коронарной артерии (риск возрастает в 2 раза) и в 1,5 раза увеличивается риск кальцификации нисходящего отдела аорты [23].

У детей ГГЦ выявлялась при синдроме постуральной ортостатической тахикардии (POTS) и положительно коррелировала с тяжестью заболевания, что позволяет предположить, что ГЦ может быть вовлечен в патоге-

нез POTS [4, 26]. Кроме того, выраженное повышение ГЦ и тропонина Т у детей с сердечной недостаточностью достоверно ассоциировалось с неблагоприятным исходом с повышением уровня смертности на 10% [21].

ГЦ и патология нервной системы.

Была показана взаимосвязь повышения уровня ГЦ и развития патологических состояний со стороны нервной системы. Так ГГЦ была характерна для детей с расстройствами аутистического спектра [14, 35]. Повышение уровня ГЦ рассматривается наряду со снижением уровня пиридоксина, фолиевой кислоты и витамина B_{12} в качестве фактора риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивного поведения [15] и инфантильных судорог у детей от 6 месяцев до 3 лет [27].

ГЦ, метаболические нарушения и патология почек.

Показано дополнительное негативное воздействие повышенного уровня ГЦ на развитие ретинопатии при сахарном диабете, независимо от степени его компенсации [24]. Отдельного внимания заслуживает влияние ГГЦ на липидный обмен. Так повышение уровня ГЦ в сыворотке крови, независимо от возраста, пола, социально-экономического статуса, диеты или антропометрического статуса, способствовало снижению уровня липопротеинов высокой плотности в среднем на 2,91 мг/дл ($P<0,01$), в то время как уровень триглицеридов повышался в среднем на 1,58 мг/дл [11, 30].

Изменение метаболизма ГЦ у детей с идиопатическим нефротическим синдромом приводит к повышению уровня свободного ГЦ в плазме крови с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, и более ранним развитием атеросклероза и гломерулосклероза [17].

Таким образом, принимая во внимание разнообразный спектр патологических состояний, которые ассоциируются с ГЦЦ, можно заключить о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механизмов, обусловленных ГГЦ для ранней профилактики и предотвращения ГГЦ-индуцированного повреждения клеток. Помимо плановых лабораторных исследований для определения ГЦ у пациентов, относящихся к группам риска (пациенты, имеющие индивидуальную и семейную предрасположенность к ранней сердечно-сосудистой патологии, с метаболическими нарушениями, гипотиреоидизмом, почечной недостаточностью, аутоиммунной патологией) [3], актуальным будет скрининговое обследование, начиная с периода новорожденности [32]. Определение уровня гомоцистеина необходимо использовать в пренатальной диагностике пороков развития центральной нервной системы, сердца и хромосомных аномалий у плода. Также назрела необходимость в пересмотре адекватности проведения преконцептивной подготовки [7]. Профилактика ГГЦ требует дальнейшего изучения, так как было показано, что потребление продуктов, богатых фолиевой кислотой, витаминами B_6 и B_{12} целесообразно только при исходно нормальном уровне ГЦ в крови. В случае ГГЦ диета будет неэффективной и может потребоваться прием лекарственных препаратов или пищевых добавок с повышенным содержанием фолата [5]. Вопросы терапии ГГЦ остаются дискутабельными и нуждаются в проведении соответствующих исследований [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зобова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016; 3 (39): 132–44.
2. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). Наука и здравоохранение. 2016; 4: 129–44.
3. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. Клиническая геронтология. 2007; 4: 32–40.
4. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9 (6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657–62
5. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. Российский медицинский журнал. 2009; 4 (17): 224–7.
6. Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. Медицинский совет. 2017; 10: 12–7.
7. Плоцкий А.Р., Егорова Т.Ю., Наумов А.В. Гомоцистеин и пороки развития плода. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007; 1: 167–70.
8. Рапильбекова Г.К. Генетический полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоуистеинемия и дефицит фолата как факторы риска развития синдрома потери плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 56 (3): 75–8.
9. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Гомоцистеин — важный фактор

риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2001; 1: 6–11.
10. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7 (3): 619–24.
11. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017; 8 (4): 78–85. DOI: 10.17816/PED8478–85
12. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Сер. Краткий справочник (3-е издание, стереотипное). Для студентов медицинских вузов и врачей-педиатров. СПб.; 2007.
13. Шмелева В.М., Папаян Л.П., Капустин С.И., Смирнова О.А., Гуржий А.А., Кобилянская В.А. Гипергомоцистеинемия — независимый и значимый фактор риска привычного невынашивания беременности в северо-западном регионе России. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 3: 169–75.
14. Altun H., Kurutaş E.B., Şahin N., Güngör O., Fındıklı E. The Levels of Vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and Complex B Vitamin in Children with Autism Spectrum Disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018; 16 (4): 383–90.
15. Altun H., Şahin N., Kurutaş E.B., Güngör O. Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Levels in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Psychiatr Danub. 2018; 30 (3): 310–6.
16. Ars C.L., Nijs I.M., Marroun H.E., Muetzel R., Schmidt M., Steenweg-De Graaff J., Van der Lugt A., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers E.A., Verhulst F.C., Tiemeier H., White T. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. Br J Nutr. 2019; 122 (s1): S1–S9.
17. Arumugam V., Saha A., Kaur M., Deepthi B., Basak T., Sengupta S., Bhatt A., Batra V.V., Upadhyay A.D. Plasma Free Homocysteine Levels in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. Indian J Nephrol. 2019; 29 (3): 186–90.
18. Arutjunyan A.V., Milyutina Y.P., Shcherbitskaia A.D., Kerkeshko G.O., Zalozniaia I.V., Mikhel A.V. Neurotrophins of the Fetal Brain and Placenta in Prenatal Hyperhomocysteinemia. Biochemistry (Mosc). 2020; 85 (2): 213–23.
19. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. Int J Mol Sci. 2020; 21 (4): 1421.
20. Deb R., Arora J., Samtani R., Garg G., Saksena D., Sharma N., Kumar K.A., Nava S.K. Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India. Birth Defects Res. 2018; 110 (14): 1148–52.
21. El-Amrousy D., Hassan S., Hodeib H. Prognostic value of homocysteine and highly sensitive cardiac troponin T in children with acute heart failure. J Saudi Heart Assoc. 2018; 30 (3): 198–204.
22. Gupta R., Kumari P., Pandey S., Joshi D., Sharma S.P., Rai S.K., Singh R. Homocysteine and vitamin B12: Other causes of neural tube defects in Eastern Uttar Pradesh and Western Bihar population. Neurol India. 2018; 66 (4): 1016–9.
23. Karger A.B., Steffen B.T., Nomura S.O., Guan W., Garg P.K., Szklo M., Budoff M.J., Tsai M.Y. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort. J Am Heart Assoc. 2020; 9 (3).
24. Kowluru R.A., Mohammad G., Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. Eye and Vis. 2020; 7 (1): 11.
25. Ledda C., Cannizzaro E., Lovreglio P., Vitale E., Stufano A., Montana A., Li Volti G., Rapisarda V. Exposure to Toxic Heavy Metals Can Influence Homocysteine Metabolism? Antioxidants. 2020; 9 (1): 30.
26. Li Y., He B., Li H., Zhang Q., Tang C., Du J., Jin H. Plasma Homocysteine Level in Children With Postural Tachycardia Syndrome. Front Pediatr. 2018; 6: 375.
27. Meena M.K., Sharma S., Bhasin H., Jain P., Kapoor S., Jain A., Aneja S. Vitamin B12 Deficiency in Children With Infantile Spasms: A Case-Control Study. J Child Neurol. 2018; 33 (12): 767–71.
28. Perła-Kajan J., Jakubowski H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. Amino Acids. 2012; 43: 1405–17.
29. Pisal H., Dangat K., Randhir K., Khaire A., Mehendale S., Joshi S. Higher maternal plasma folate, vitamin B12 and homocysteine levels in women with preeclampsia. J Hum Hypertens. 2019; 33 (5): 393–9.
30. Ribas de Farias Costa P., Kinra S., D'Almeida V., Oliveira Assis A.M. Serum homocysteine and cysteine levels and changes in the lipid profile of children and adolescents over a 12-month follow-up period. Clin Nutr ESPEN. 2017; 21: 13–9.
31. Roigé-Castellví J., Murphy M., Fernández-Ballart J., Canals J. Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood. Public Health Nutr. 2019; 22 (9): 1615–23.
32. Sellos-Moura M., Glavin F., Lapidus D., Evans K.A., Palmer L., Irwin D.E. Estimated prevalence of moderate to severely elevated total homocysteine levels in the United States: A missed opportunity for diagnosis of homocystinuria? Mol Genet Metab. 2020; 130 (1): 36–40.
33. Tuenter A., Bautista Nino P.K., Vitezova A., Pantavos A., Bramer W.M., Franco O.H., Felix J.F. Folate, vitamin B12, and homocysteine in smoking-exposed pregnant women: A systematic review. Matern Child Nutr. 2019; 15 (1): e12675.

34. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H2S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019: 7629673.
35. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019; 15: 2213–9.
36. Yin S., Wei J., Wei Y., Jin L., Wang L., Zhang X., Jia X., Ren A. Organochlorine pesticides exposure may disturb homocysteine metabolism in pregnant women. Sci Total Environ. 2020; 708: 135146.
37. Yu Y., Jia C., Shi Q., Zhu Y., Liu Y. Hyperhomocysteinemia in men with a reproductive history of fetal neural tube defects: Three case reports and literature review. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (2): e13998.
38. Zhang H., Tian Y., Zhang S., Wang S., Yao D., Shao S., Li J., Li S., Li H., Zhu Z. Homocysteine-mediated gender-dependent effects of prenatal maternal depression on motor development in newborn infants. J Affect Disord. 2020; 263: 667–75.

REFERENCES

1. Zobova D.A., Kozlov S.A. Rol` gomocisteina v patogeneze nekotory`x zabolevanij. [The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases]. Izvestiya vy`sshix uchebny`x zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2016; 3 (39): 132–44. (In Russian).
2. Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Gipergomotsisteinemiya kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases] (obzor literatury). Nauka i zdravookhraneniye. 2016; 4: 129–44. [In Russian].
3. Kostyuchenko G.I. Gipergomotsisteinemiya: klinicheskoye znacheniye, vozrastnyye osobennosti, diagnostika i korrektsiya. [Hyperhomocysteinemia: clinical significance, age characteristics, diagnosis and correction]. Klinicheskaya gerontologiya. 2007; 4: 32–40. [In Russian].
4. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyh vidov sporta. [The role of endothelial damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. Pediatrician. 2018; 9 (6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657–62. (In Russian).
5. Miroshnichenko I.I., Pticyna S.N., Kuzneczova N.N. Gomocistein — prediktor patologicheskix izmenenij v organizme cheloveka. [Homocystein — a predictor of pathological changes in the human organism]. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2009; 4 (17): 224–7. (In Russian).
6. Pizova N.V., Pizov N.A. Gipergomocisteinemiya i ishemicheskij insul`t. [Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke]. Medicinscky sovet. 2017; 10: 12–7. (In Russian).
7. Ploczkij A.R., Egorova T.Yu., Naumov A.V. Gomocistein i poroki razvitiya ploda [Homocysteine and birth defects]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2007; 1: 167–70. (In Russian).
8. Rapil`bekova G.K. Geneticheskij polimorfizm metilentetragidrofolatreduktazy`, gipergomouisteinemiya i deficit folata kak faktory` riska razvitiya sindroma poteri ploda [Genetic polymorphism of gene of MTHFR, hyperhomocysteinemia and folate deficiency as factors to risk of development of fetal loss syndrome]. Zhurnal akusherstva i zhenskix boleznej. 2007; 56 (3): 75–8. (In Russian).
9. Sidorenko G.I., Mojseenok A.G., Kolyadko M.G. and other authors. Gomocistein — vazhny`j faktor riska serdechno — sosudisty`x zabolevanij [Homocysteine is an important risk factor for cardiovascular disease]. Kardiologiya. 2001; 1: 6–11. (In Russian).
10. Skvorczov Yu.I., Korol`kova A.S. Gomocistein kak faktor riska razvitiya IBS (obzor). [Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review)]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011; 7 (3): 619–24. (In Russian).
11. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G., and others. Biohimicheskij profil' krys s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni razlichnoj stepeni tyazhesti i ego korrekciya preparatom Remaksol [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. Pediatrician. 2017; 8 (4): 78–85. DOI: 10.17816/PED8478–85. (In Russian).
12. Yur'yev V.V., Simakhodskiy A.S., Voronovich N.N., Khomich M.M. Rost i razvitiye rebenka. Ser. Kratkiy spravochnik (3-ye izdaniye, stereotipnoye). Dlya studentov meditsinskikh vuzov i vrachey-pediatrov. SPb.; 2007. (In Russian).
13. Shmeleva V.M., Papayan L.P., Kapustin S.I., Smirnova O.A., Gurzhij A.A., Kobilyanskaya V.A. Gipergomocisteinemiya — nezavisimy`j i znachimy`j faktor riska privy`chnogo nevy`nashivaniya beremennosti v severo-zapadnom regione Rossii. [Hyperhomocysteinemia is common and independent risk factor for recurrent pregnancy loss in north-western Russia]. Zhurnal akusherstva i zhenskix boleznej. 2011; 3: 169–75. (In Russian).
14. Altun H., Kurutaş E.B., Şahin N., Güngör O., Fındıklı E. The Levels of Vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and Complex B Vitamin in Children with Autism Spectrum Disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018; 16 (4): 383–90.
15. Altun H., Şahin N., Kurutaş E.B., Güngör O. Homocysteine, Pyridoxine, Folate and Vitamin B12 Lev-

els in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Psychiatr Danub. 2018; 30 (3): 310–6.
16. Ars C.L., Nijs I.M., Marroun H.E., Muetzel R., Schmidt M., Steenweg-De Graaff J., Van der Lugt A., Jaddoe V.W., Hofman A., Steegers E.A., Verhulst F.C., Tiemeier H., White T. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. Br J Nutr. 2019; 122 (s1): S1–S9.
17. Arumugam V., Saha A., Kaur M., Deepthi B., Basak T., Sengupta S., Bhatt A., Batra V.V., Upadhyay A.D. Plasma Free Homocysteine Levels in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. Indian J Nephrol. 2019; 29 (3): 186–90.
18. Arutjunyan A.V., Milyutina Y.P., Shcherbitskaia A.D., Kerkeshko G.O., Zalozniaia I.V., Mikhel A.V. Neurotrophins of the Fetal Brain and Placenta in Prenatal Hyperhomocysteinemia. Biochemistry (Mosc). 2020; 85 (2): 213–23.
19. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. Int J Mol Sci. 2020; 21 (4): 1421.
20. Deb R., Arora J., Samtani R., Garg G., Saksena D., Sharma N., Kumar K.A., Nava S.K. Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India. Birth Defects Res. 2018; 110 (14): 1148–52.
21. El-Amrousy D., Hassan S., Hodeib H. Prognostic value of homocysteine and highly sensitive cardiac troponin T in children with acute heart failure. J Saudi Heart Assoc. 2018; 30 (3): 198–204.
22. Gupta R., Kumari P., Pandey S., Joshi D., Sharma S.P., Rai S.K., Singh R. Homocysteine and vitamin B12: Other causes of neural tube defects in Eastern Uttar Pradesh and Western Bihar population. Neurol India. 2018; 66 (4): 1016–9.
23. Karger A.B., Steffen B.T., Nomura S.O., Guan W., Garg P.K., Szklo M., Budoff M.J., Tsai M.Y. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort. J Am Heart Assoc. 2020; 9 (3).
24. Kowluru R.A., Mohammad G., Sahajpal N. Faulty homocysteine recycling in diabetic retinopathy. Eye and Vis. 2020; 7 (1): 11.
25. Ledda C., Cannizzaro E., Lovreglio P., Vitale E., Stufano A., Montana A., Li Volti G., Rapisarda V. Exposure to Toxic Heavy Metals Can Influence Homocysteine Metabolism? Antioxidants. 2020; 9 (1): 30.
26. Li Y., He B., Li H., Zhang Q., Tang C., Du J., Jin H. Plasma Homocysteine Level in Children With Postural Tachycardia Syndrome. Front Pediatr. 2018; 6: 375.
27. Meena M.K., Sharma S., Bhasin H., Jain P., Kapoor S., Jain A., Aneja S. Vitamin B12 Deficiency in Children With Infantile Spasms: A Case-Control Study. J Child Neurol. 2018; 33 (12): 767–71.
28. Perła-Kajan J., Jakubowski H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. Amino Acids. 2012; 43: 1405–17.
29. Pisal H., Dangat K., Randhir K., Khaire A., Mehendale S., Joshi S. Higher maternal plasma folate, vitamin B12 and homocysteine levels in women with preeclampsia. J Hum Hypertens. 2019; 33 (5): 393–9.
30. Ribas de Farias Costa P., Kinra S., D'Almeida V., Oliveira Assis A.M. Serum homocysteine and cysteine levels and changes in the lipid profile of children and adolescents over a 12-month follow-up period. Clin Nutr ESPEN. 2017; 21: 13–9.
31. Roigé-Castellví J., Murphy M., Fernández-Ballart J., Canals J. Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood. Public Health Nutr. 2019; 22 (9): 1615–23.
32. Sellos-Moura M., Glavin F., Lapidus D., Evans K.A., Palmer L., Irwin D.E. Estimated prevalence of moderate to severely elevated total homocysteine levels in the United States: A missed opportunity for diagnosis of homocystinuria? Mol Genet Metab. 2020; 130 (1): 36–40.
33. Tuenter A., Bautista Nino P.K., Vitezova A., Pantavos A., Bramer W.M., Franco O.H., Felix J.F. Folate, vitamin B12, and homocysteine in smoking-exposed pregnant women: A systematic review. Matern Child Nutr. 2019; 15 (1): e12675.
34. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H2S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019: 7629673.
35. Yektaş Ç., Alpay M., Tufan A.E. Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019; 15: 2213–9.
36. Yin S., Wei J., Wei Y., Jin L., Wang L., Zhang X., Jia X., Ren A. Organochlorine pesticides exposure may disturb homocysteine metabolism in pregnant women. Sci Total Environ. 2020; 708: 135146.
37. Yu Y., Jia C., Shi Q., Zhu Y., Liu Y. Hyperhomocysteinemia in men with a reproductive history of fetal neural tube defects: Three case reports and literature review. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (2): e13998.
38. Zhang H., Tian Y., Zhang S., Wang S., Yao D., Shao S., Li J., Li S., Li H., Zhu Z. Homocysteine-mediated gender-dependent effects of prenatal maternal depression on motor development in newborn infants. J Affect Disord. 2020; 263: 667–75.