## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ,

ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ім. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО

## На правах рукопису

#

ПРИЗИМИРСЬКА ТАМАРА ВОЛОДИМИРІВНА

##  УДК: 616-006.04:577-1:616-085:615-356:57.084

**РОЛЬ гіпергомоцистеїнемії У ДИНАМІЦІ РОСТУ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН**

**(експериментальне дослідження)**

14. 01. 07 – онкологія

# Дисертація на здобуття наукового ступеня

#  кандидата медичних наук

Науковий керівник -

академік НАН України,

доктор медичних наук, професор

Чехун Василь Федорович

Київ – 2008

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ВСТУП…………………………………………………………………………. | 6 |
| РОЗДІЛ  | 1 | ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ МАРКЕР РОСТУ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН |  |
|  | 1.1. | Метаболізм гомоцистеїну………………………………..... | 14 |
|  | 1.2. | Основні механізми пошкоджуючої дії гіпергомоцистеїнемії……………………………………… | 20 |
|  | 1.3. | Порушення обміну гомоцистеїну при злоякісних новоутвореннях ……………............................................... | 28 |
|  | 1.4. | Метилювання ДНК та його зміни при злоякісній трансформації……………………………………………… | 32 |
|  | 1.5. | Шляхи корекції гіпергомоцистеїнемії …………………... | 38 |
| РОЗДІЛ | 2 | МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ  |  |
|  | 2.1. | Опис експериментального матеріалу……………………. | 45 |
|  | 2.1.1. | Характеристика експериментальних тварин…………….. | 45 |
|  | 2.1.2. | Раціони тварин…………………………………………….. | 45 |
|  | 2.1.3. | Характеристика експериментальних пухлин…………..... | 51 |
|  | 2.1.4. | Критерії оцінки впливу терапевтичних заходів на розвиток трансплантованих та індукованих пухлин……. | 53 |
|  | 2.2. | Біохімічні методи дослідження........................................... | 57 |
|  | 2.3. | Морфологічні методи дослідження..................................... | 59 |
|  | 2.5. | Молекулярно-біологічні методи дослідження…………... | 60 |
|  | 2.6. | Методи статистичної обробки............................................. | 62 |
| РОЗДІЛ | 3 | ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГОМОЦИСТЕЇНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА РІВНЯ ЗАГАЛЬНОГО ТКАНИНОСПЕЦИФІЧНОГО МЕТИЛЮВАННЯ ДНК ПІД ВПЛИВОМ РОСТУ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН |  |
|  | 3.1. | Концентрація гомоцистеїну в плазмі крові тварин із трансплантованими та індукованими пухлинами……… | 64 |
|  | 3.2. | Зміни рівня загального метилювання ДНК у тканинах печінки та пухлини щурів в динаміці росту карциносаркоми Уокер-256……………………………..… | 78 |
| РОЗДІЛ | 4 | ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО МЕТИЛЮВАННЯ ДНК У ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ. ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА МОДУЛЯЦІЇ МЕТИЛЮВАННЯ ДНК |  |
|  | 4.1. | Моделювання гіпергомоцистеїнемії та вивчення її впливу на рівень загального метилювання ДНК у тканині печінки ……...……………………………………. | 86 |
|  | 4.2. | Вплив вітамінів В6, В9 та В12, бетаїну, креатину та холіну на концентрацію гомоцистеїну у плазмі крові щурів в умовах хронічної гіпергомоцистеїнемії............................. | 94 |
|  | 4.3. | Вплив вітамінів В6, В9 та В12, бетаїну та креатину на рівень загального метилювання ДНК у тканині печінки щурів при хронічній метіоніновій гіпергомоцистеїнемії............................................................ | 98 |
| РОЗДІЛ | 5 | ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА РОЗВИТОК ІНДУКОВАНИХ ТА ТРАНСПЛАНТОВАНИХ ПУХЛИН  |  |
|  | 5.1. | Вплив експериментальної гіпергомоцистеїнемії на розвиток трансплантованих пухлин.................................... | 103 |
|  | 5.2. | Вплив експериментальної гіпергомоцистеїнемії без втручання та за умов її корекції вітамінами В6, В9 та В12 на розвиток хімічно індукованих пухлин молочної залози щурів……………………......................................... | 111 |
| РОЗДІЛ | 6 | ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА ПРОТИПУХЛИННИЙ ЕФЕКТ ДОКСОРУБІЦИНУ  |  |
|  | 6.1. | Вплив експериментальної гіпергомоцистеїнемії без втручання та за умов її корекції вітамінами В6, В9 та В12 на протипухлинний ефект доксорубіцину у щурів із карциносаркомою Уокер-256.............................................. | 121 |
| РОЗДІЛ | 7 | АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ……………………………………………. | 136 |
| ВИСНОВКИ........................................................................................................ | 148 |
| ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ............................................................................................ | 150 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| ГЦГГЦSAMSAHDNMTNMUДОКСМЗРМЗ 5-МТHF МАТ GNMT MS MTHFR BHMTCBSSAHHц-АМФГЦ-ТЛНПРГРПЗТЖІІМГРМІФАВЕРХ | гомоцистеїнгіпергомоцистеїнеміяS-аденозилметіонінS-аденозилгомоцистеїнДНК-метилтрансфераза нітрозометилсечовинадоксорубіцин молочна залозарак молочної залози5-метилтетрагідрофолатметіонінаденозилтрансферазагліцин-N-метилтрансферазаметіонінсинтетаза5,10-метилентетрагідрофолатредуктазабетаїнгомоцистеїнметилтрансферазацистатіонін-ß-синтетазаS-аденозилгомоцистеїнгідролазациклічний аденозинмонофосфаттіолактон гомоцистеїнунапівсинтетичний повноцінний раціонгальмування росту пухлинзбільшення тривалості життяіндекс інгібування метастазуваннягальмування росту метастазів  імуноферментний аналізвисокоефективна рідинна хроматографія |

ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день підвищення кількості онкологічних захворювань підтверджується даними медичної статистики. Так, наприклад, в Україні кожного року діагностується більше 150 тисяч нових випадків злоякісних новоутворень, причому протягом останнього десятиліття відмічається стабільне збільшення показника онкологічної захворюваності [1, 2]. Крім того, кожен рік від раку помирає майже 90 тисяч жителів України, серед яких 37 відсотків припадає на долю осіб, які не прожили 1 рік після встановлення діагнозу [1]. Тому, принципово важливим, фундаментальним завданням сучасних експериментальних та клінічних досліджень в онкології є вивчення існуючих та виявлення нових, в тому числі метаболічних чинників, які сприяють виникненню та прогресуванню пухлинного процесу.

Згідно з існуючими уявленнями, канцерогенез – це багатостадійний процес, в якому важливе значення відіграє взаємодія метаболічних, генетичних та епігеномних порушень. Серед епігеномних змін, асоційованих із неопластичним ростом, найбільш відомими є порушення у статусі метилювання ДНК [3-6]. У даний час численими дослідженнями показано, що рівень метилювання ДНК у малігнізованих клітинах пов’язаний із прогресуванням злоякісних пухлин [6-13], в тому числі з метастазуванням [14] та формуванням лікарської резистентності пухлин до дії цитотоксичних препаратів [15-18]. На жаль, молекулярні механізми, за рахунок яких виникають вищезазначені зміни у метилюванні ДНК при канцерогенезі, поки що залишаються недостатньо зрозумілими, оскільки статус метилювання ДНК регулюється взаємодією багатьох факторів [6, 9, 19]. Зокрема, одним із ключових метаболітів у процесах біологічного метилювання є сірковмісна амінокислота гомоцистеїн (ГЦ), зростання концентрації якої може призводити до гальмування реакцій метилювання ДНК [20-24].

Відомо, що рівень метилювання ДНК є важливим фактором регуляції експресії певних генів [19], ареакції метилювання відбуваються за участю метилтрансфераз та із використанням метильної групи S-аденозилметіоніну (SAM) [20, 21]. В результаті переносу метильної групи SAM на акцептор (в тому числі на основи ДНК) утворюються S-аденозилгомоцистеїн (SAH) та метильовані продукти. В подальшому, при фізіологічних умовах, SAH гідролізується на ГЦ та аденозин, однак дана реакція є зворотною і в присутності аденозину ГЦ легко знову конвертується до SAH [22, 23]. Таким чином, метаболічні порушення, які призводять до накопичення ГЦ, автоматично супроводжуються зростанням рівня SAH, який, як відомо, є потужним неспецифічним інгібітором метилтрансфераз, в тому числі і ДНК-метилтрансфераз (DNMT) [24, 25].

Не дивлячись на те, що ГЦ є нормальним проміжним метаболітом у метіоніновому циклі, за певних умов рівень ГЦ в плазмі крові підвищується і розвивається патологічний синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) [26]. ГГЦ є відомим фактором у патогенезі розвитку численних захворювань та досить часто зустрічається у онкологічних хворих, навіть серед тих, які не отримували ліки з антифолатною дією [27-32]. Було висловлене припущення, що розвиток ГГЦ у них може бути пов'язаний із проліферацією пухлинних клітин і, можливо, відображає прогресування захворювання [31]. Крім того, нещодавно рівень ГЦ в плазмі крові був запропонований як потенційний пухлинний маркер, оскільки у частини пацієнтів із раком молочної залози, яєчників та карциномою товстого кишечника під час лікування зміни рівня ГЦ корелювали із змінам концентрації інших пухлинних маркерів [27, 28]. В той же час високий рівень ГЦ відносять до факторів ризику злоякісних новоутворень, оскільки він пов’язаний із оксидативним стресом, гомоцистеїнуванням білків та змінами в метилюванні ДНК [22, 27].

На сьогодні зміни в метаболізмі ГЦ при виникненні злоякісних новоутворень активно вивчаються та поповнюються новими даними, однак і досі остаточно не встановлено, чи є високий рівень ГЦ у плазмі крові маркером пухлинного росту, чи, навпаки - причиною виникнення деяких видів злоякісних новоутворень. Залишилися також нез’ясованими питання щодо ролі ГГЦ у порушеннях метилювання ДНК при канцерогенезі та відносно впливу ГГЦ і модуляторів обміну ГЦ на пухлинний ріст, процеси метастазування та чутливість злоякісних клітин до дії хіміотерапевтичних засобів.

Таким чином, все вищесказане свідчить, що дослідження ролі ГГЦ у динаміці росту злоякісних пухлин є актуальним та має важливе значення для експериментального обгрунтування доцільності корекції високого вмісту ГЦ у плазмі крові онкологічних хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана у відділі механізмів протипухлинної терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України у відповідності з планом науково-дослідної роботи інституту за темою «Дослідити роль гомоцистеїну в процесах формування лікарської резистентності пухлин до дії цитотоксичних препаратів» (2004-2007 рр., державний реєстраційний № 0104U006131). Частину роботи було виконано за підтримки гранту Президента України для обдарованої молоді „Пошук нових підходів до профілактики та лікування серцево-судинних і онкологічних захворювань, пов’язаних із порушенням обміну гомоцистеїну” (20.01.2005 №36).

**Мета дослідження**.

Встановити роль ГГЦ у динаміці росту злоякісних пухлин та експериментально обгрунтувати доцільність її корекції при злоякісних новоутвореннях.

**Задачі дослідження.**

1. Визначити концентрацію ГЦ у плазмі крові та рівень загального метилювання ДНК у тканинах пухлини та печінки тварин із експериментальними пухлинами.
2. Створити експериментальну модель ГГЦ та дослідити на ній вплив модуляторів обміну ГЦ на рівень загального метилювання ДНК у печінці щурів.
3. Вивчити вплив ГГЦ на динаміку росту та особливості метастазування трансплантованих пухлин.
4. Дослідити вплив ГГЦ без втручання та за умов її корекції вітамінами В6, В9 та В12 нахімічний канцерогенез у молочній залозі (МЗ) щурів, індукований нітрозометилсечовиною (NMU).
5. Вивчити вплив ГГЦ без втручання та за умов її корекції вітамінами В6, В9 та В12 на протипухлинний ефект доксорубіцину (ДОКС) у щурів із карциносаркомою Уокер-256.

**Об’єкт дослідження:** лабораторні тварини (щури лінії Вістар та миші лінії С57Bl/6) із експериментальною ГГЦ; лабораторні тварини із трансплантованими пухлинами (карцинома Герена, карциносаркома Уокер-256, аденокарцинома Са 755, карцинома легені Льюїс 3LL) та щури із NMU-індукованими пухлинами МЗ.

**Предмет дослідження:** концентрація загальногоГЦ у плазмі крові, рівень загального метилювання ДНК в печінці та в пухлині, канцерогенний ефект NMU щодо тканини МЗ щурів, протипухлинна дія ДОКС *in vivo*, морфологічні зміни в тканині пухлин під впливом експериментальної ГГЦ.

**Методи дослідження:** методи експериментальної онкології *in vivo*, моделювання ГГЦ у щурів та мишей, світлова мікроскопія, імуноферментний та хроматографічний методи визначення концентрації загального ГЦ у плазмі крові, молекулярно-біологічні методи (рівень загального метилювання ДНК), статистичні методи (кореляційний аналіз, методи міжгрупових порівнянь із використанням параметричного t-критерія Стьюдента та непараметричних критеріїв (медіанний, Уайта, odds ratio, багатовибірковий непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана).

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексу експериментальних досліджень сформульовано положення про тісний зв’язок між метаболізмом ГЦ і ростом злоякісних пухлин та встановлено, що процес метилювання ДНК є механізмом, який асоційований із ГГЦ. Вперше показано, що ріст злоякісних пухлин супроводжується підвищенням концентрації ГЦ у плазмі крові тварин в період експоненційного росту пухлин та зниженням - у термінальній стадії їх росту. Встановлено, що при рості злоякісних пухлин існує прямий кореляційний зв’язок між зростанням концентрації ГЦ у плазмі крові та зниженням рівня загального метилювання ДНК у тканині пухлини.

Створено новуметіонінову вітамін-дефіцитну модель ГГЦ в системі *in vivo*, яка дозволяє за 14 днів отримати більше ніж 10-разове зростання концентрації ГЦ у плазмі крові лабораторних тварин. Показано, що за умов метіонін-індукованої ГГЦ зростання вмісту ГЦ у плазмі крові прямо корелює з віком тварин та зі зниженням рівня загального метилювання ДНК у тканині печінки.

Вперше виявлено, що за умов метіонін-індукованої ГГЦ гальмується ріст та метастазування експериментальних пухлин, що відбувається на фоні зниження рівня загального метилювання ДНК в тканині пухлини та посилення процесів тромбоутворення в судинах пухлин. При NMU-індукованому канцерогенезі у МЗ щурів показано, що за умов метіонін-індукованої ГГЦ з, одного боку, зменшується частота виникнення пухлин МЗ та коефіцієнт множинності пухлин МЗ, але з іншого – скорочується латентний період та зростає відносна кількість злоякісних пухлин МЗ. Вперше *in vivo* продемонстровано, що ГГЦ може бути причиною зниження протипухлинного ефекту ДОКС.

Встановлено, що серед речовин, які нормалізують вміст ГЦ у плазмі крові за умов експериментальної ГГЦ (вітаміни В6, В9 та В12, бетаїн та креатин) протекторними властивостями щодо загального гіпометилювання ДНК в печінці володіє лише комплекс вітамінів В6, В9 та В12, який, крім того, здатен нівелювати ефекти ГГЦ при NMU-індукованому канцерогенезі у МЗ щурів та протидіяти зниженню протипухлинного ефекту ДОКС.

Практичне значення одержаних результів. Отримано дані, що свідчать про можливість впливати на процеси метилювання ДНК, шляхом зміни вмісту ГЦ у плазмі крові. Створено нову метіонінову вітамін-дефіцитну та вдосконалено метіонінову експериментальні моделі ГГЦ для щурів та мишей, що дозволить підвищувати ефективність дослідження механізмів патогенетичної дії ГГЦ та оцінювати здатність різних лікарських засобів нормалізувати вміст ГЦ у плазмі крові.

За допомогою досліджень на метіонін-індукованій моделі ГГЦ показано, що серед засобів, які мають різний механізм дії на метаболізм ГЦ (вітаміни В6, В9 та В12, бетаїн, креатин та холін) для корекції ГГЦ найбільш ефективним є застосування комплексу вітамінів В6, В9 та В12, який не лише знижує вміст ГЦ у плазмі крові, але й попереджає загальне гіпометилювання ДНК. Експериментально обґрунтовано доцільність корекції ГГЦ з метою підвищення ефективності ДОКС при лікуванні хворих на онкологічні захворювання.

Особистий внесок здобувача. При виконанні дисертаційної роботи здобувачем була зібрана та проаналізована література за темою дисертації, самостійно проведено більшість запланованих експериментів в системі *in vivo*, проаналізовано отримані результати досліджень. Дисертант брала участь у створенні експериментальних дієтичних раціонів, проводила виділення ДНК та визначення концентрації ГЦ, досліджувала ефективність терапії ДОКС злоякісних пухлин, показники кінетики росту пухлин та процесів метастазування, а також проводила індукцію пухлин МЗ у щурів. Визначення рівня загального метилювання ДНК проводили сумісно із співробітниками лабораторії доктора Ігоря Погрібного (National Center for Toxicological Research, Jefferson, USA), розробку моделі ГГЦ виконували разом із д.м.н. О.О. Пентюком на базі кафедри біохімії та загальної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Морфологічні дослідження проводили разом із д.м.н. М.С. Пушкарьом на базі кафедри гістології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Автором самостійно виконано статистичну обробку результатів і сформульовано основні положення дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені та обговорені на: ІІІ з'їзді онкологів та радіологів СНД (Мінськ, Білорусія, 2004), Установчому з’їзді Українського товариства клітинної біології (Львів, 2004), ХІІ Університетській науково-практичній конференції молодих вчених та фахівців (Вінниця, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Молекулярні основи і клінічні проблеми резистентності до лікарських засобів» (Київ, 2006), науково-практичній міжнародній конференції «Фортификация пищевых продуктов витамином В9 с целью предупреждения врожденных дефектов невральной трубки» (Київ, 2006), VIII конференції молодих онкологів з міжнародною участю «Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології» (Київ, 2007), 2-му з’їзді Українського товариства клітинної біології (Київ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей у фахових наукових журналах та 9 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних з’їздів і конференцій, отримано 1 деклараційний патент на винахід

За результатами проведених комплексних експериментальних досліджень встановлено, що ГГЦ відіграє суттєву роль у розвитку та прогресуванні злоякісних пухлин за рахунок взаємозв’язку обміну ГЦ з процесами метилювання ДНК та обґрунтовано доцільність корекції ГГЦ при терапії злоякісних новоутворень доксорубіцином.

1. Створена нова експериментальна модель ГГЦ у системі *in vivo*, заснована на застосуванні метіонінового навантаження на фоні виключення вітамінів В6, В9 та В12 із раціону тварин, яка дозволяє за 14 днів отримати більше ніж 10-разове зростання концентрації ГЦ у плазмі крові. Показано, що за умов метіонін-індукованої ГГЦ зростання концентрації ГЦ у плазмі крові залежить від віку тварин.
2. На різних моделях пухлинного росту показано, що на стадії експоненційного росту пухлин концентрація ГЦ у плазмі крові зростає та прямо корелює з масою пухлин. При зменшенні швидкості росту пухлин (на термінальній стадії) концентрація ГЦ знижується та зворотно корелює із масою пухлин.
3. Показано, що при метіонін-індукованій ГГЦ, або за умов пухлинного росту, зростання концентрації ГЦ у плазмі крові тварин прямо корелює із зниженям рівня загального тканиноспецифічного метилювання ДНК. Доведено, що серед речовин, які нормалізують концентрацію ГЦ у плазмі крові при експериментальній ГГЦ (вітаміни В6, В9 та В12, бетаїн та креатин), протекторною дією щодо загального гіпометилювання ДНК в печінці володіє лише комплекс вітамінів групи В.
4. Встановлено, що при експериментальній ГГЦ гальмується ріст та метастазування перещеплюванних пухлин та знижується рівень загального метилювання ДНК у тканинах пухлини та печінки, посилюються процеси тромбоутворення в судинах пухлин. Корекція ГГЦ комплексом вітамінів В6, В9 та В12 повністю нівелює ефекти ГГЦ щодо зниження рівня загального метилювання ДНК та не стимулює ріст пухлин.
5. Виявлено, що при перебуванні тварин з NMU-індукованим канцерогенезом у МЗ протягом латентного періоду в умовах хронічної ГГЦ, з одного боку, знижується частота виникнення пухлин МЗ та коефіцієнт множинності, а з іншого –скорочується латентний період, збільшується відносна кількість, маса та об’єм злоякісних пухлин МЗ у порівнянні з аналогічними показниками у тварин групи контролю. Корекція ГГЦ комплексом вітамінів В6, В9 та В12 повністю нівелює ефекти ГГЦ щодо NMU-індукованого канцерогенезу у МЗ щурів.
6. Встановлено, що метіонін-індукована ГГЦ призводить до суттєвого зниження протипухлинного ефекту ДОКС у щурів із карциносаркомою Уокер-256 (коефіцієнти гальмування росту пухлин та збільшення тривалості життя зменшувалися в 2, 0 та 1,4 рази відповідно в порівнянні з контролем). Корекція ГГЦ комплексом вітамінів В6, В9 та В12 повністю протидіє зниженню протипухлинного ефекту ДОКС та не стимулює ріст пухлин.

**ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ**

Бюлетень національного канцер-реєстру України “Рак в Україні, 2005 -2006” // Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. з співавт. – К., 2007. – № 8. – 95 с.

1. Онкологічні захворювання в Україні, 1993-2003 р // Міністерство охорони здоров’я України, Інститут онкології АМН України. – К., 2004. –26 с.
2. Paluszczak J., Baer-Dubowska W. Epigenetic diagnostics of cancer-the application of DNA methylation markers // J Appl Genet. – 2006. – Vol. 47, № 4. – Р. 365-375.
3. Lund A.H., van Lohuizen M. Epigenetics and cancer // Genes Dev. – 2004. – Vol. 18, № 19. – Р. 2315-2335.
4. Macaluso M., Paggi M.G., Giordano A. Genetic and epigenetic alterations as hallmarks of the intricate road to cancer // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, № 42. – Р. 6472-6478.
5. Kisseljova N.P., Kisseljov F.L. DNA demethylation and carcinogenesis // Biochemistry (Mosc). - 2005. – Vol. 70, № 7. – Р. 743-752.
6. Kovalchuk O., Tryndyak V.P., Montgomery B. et al. Estrogen-Induced Rat Breast Carcinogenesis is Characterized by Alterations in DNA Methylation, Histone Modifications and Aberrant MicroRNA Expression // Cell Cycle. – 2007. – Vol. 6, № 16. – P. 2010-2018.
7. [Cebrian A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Cebrian+A%22%5BAuthor%5D)., [Pharoah P.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Pharoah+PD%22%5BAuthor%5D)., [Ahmed S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ahmed+S%22%5BAuthor%5D). et al. Genetic variants in epigenetic genes and breast cancer risk // Carcinogenesis. - 2006. – V. 27, № 8. – P. 1661-1669.
8. Feinberg A.P. The epigenetic of cancer etiology // Semin Cancer Biol. - 2004. – Vol. 14, № 6. - P. 427-432.
9. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer // Nat Rev Genet. - 2002. - Vol. 3, № 6. - P. 415-428.
10. Das P.M., Singal R. DNA methylation and cancer // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 22. – Р. 4632-4642.
11. Bernardino J., Roux C., Almeida A. et al. DNA hypomethylation in breast cancer: An independent parameter of tumor progression? // Cancer Genet. Cytogenet. - 1997. – Vol. 97, № 2. - P. 83-89.
12. Soares J., Pinto A.E., Cunha C.V. et al. Global DNA hypomethylation in breast carcinoma (correlation with prognostic factors and tumor progression) // Cancer. – 1999. - Vol. 85, № 1. - P. 112-118.
13. Pakneshan P., Szyf M., Farias-Eisner R., Rabbani S.A. Reversal of the hypomethylation status of urokinase (uPA) promoter blocks breast cancer growth and metastasis // J Biol Chem. – 2004. – Vol. 279, № 30. – Р. 31735-31744.
14. Strathdee G. Epigenetic markers and response to chemotherapy in cancer // Dis Markers. – 2007. – Vol. 23, № 1-2. – Р. 43-49.
15. Teodoridis J.M., Strathdee G., Plumb J.A., Brown R. CpG-island methylation and epigenetic control of resistance to chemotherapy // Biochem Soc Trans. – 2004. – Vol. 32, № 6 (Pt). – P. 916-917.
16. Baker E.K., Johnstone R.W., Zalcberg J.R., El-Osta A. Epigenetic changes to the MDR1 locus in response to chemotherapeutic drugs // Oncogene. – 2005. – Vol. 24, № 54. – Р. 8061-8075.
17. Чехун В.Ф., Микитенко Д.О., Лук’янова Н.Ю., Погрібний І.П. Корекція порушень метилування ДНК як можливий шлях модуляції лікарської резистентності злоякісних клітин // Укр. біохім. журн. – 2006. – T. 78, № 6. – С. 5-15.
18. Сингер М., Берг П. Гены и геномы: В 2 т. // М.: Мир, 1998. T. 1. - 391с.
19. Ulrey C.L., Liu L., Andrews L.G., Tollefsbol T.O. The impact of metabolism on DNA methylation // Hum Mol Genet. – 2005. – Vol. 14. - № 1. - P. 137-139.
20. Medina M., Uradiales J., Amores-Sauches M. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions // Eur J Biochem.- 2001.- Vol. 268, № 14. - P. 3871-3882.
21. Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Андрушко І.І. та інші. Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології // Укр. біохім. журн.- 2003. - Т. 75, № 1.- С. 5-17.
22. Herrmann W., Herrmann M., Obeid R. Hyperhomocysteinaemia: a critical review of old and new aspects // Curr Drug Metab. – 2007. – Vol. 8, № 1. – Р. 17-31.
23. Yi P., Melnyk S., Pogribna M. et al. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation // J of Biol Chemistry. – 2000. - Vol. 275, № 38. - Р. 29318-29323.
24. Castro R., Rivera I., Struys E.A. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease // Clin Chem. – 2003. – Vol. 49, № 8. – P. 1292-1296.
25. Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes // Semin Vasc Med. – 2005. – Vol. 5, № 2. – Р. 77-86.
26. Wu L.L., Wu D.T. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker // Clin Chim Acta. - 2002. - Vol. 322, № 1-2. - P. 21-28.
27. Schroecksnadel K., Frick B., Fiegl M. et al. Hyperhomocysteinaemia and immune activation in patients with cancer // Clin Chem Lab Med. - 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 47-53.
28. Almadori G., Bussu F., Galli J. et al. Serum folate and homocysteine levels in head and neck squamous cell carcinoma // Cancer. - 2002. – Vol. 95, № 4. – P. 1006-1011.
29. Chou Y.C., Lee M.S., Wu M.H. et al. Plasma homocysteine as a metabolic risk factor for breast cancer: findings from a case-control study in Taiwan // Breast Cancer Res Treat. - 2007. - Vol. 101, № 2. - P. 199-205.
30. Sun C.F., Haven T.R., Wu T.L. et al. Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker // Clin Chim Acta. - 2002. – Vol. 321, № 1-2. – P. 55-62.
31. Schroecksnadel K., Frick B., Winkler C. et al. Relationship between homocysteine and neopterin concentrations in patients with gynecological cancer // Cancer Lett. - 2006. – Vol. 240, № 2. – P. 198-202.
32. Chen R.Z., Pettersson U., Beard C. et al. DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates // Nature. - 1998. - Vol. 395, № 6697. – P. 89-93.
33. Hake S.B., Xiao A., Allis C.D. Linking epigenetic ‘language’ of covalent histone modifications to cancer // Br J Cancer. - 2004. - Vol. 90, № 4. - P. 761-769.
34. Fraga M.F., Ballestar E., Villar-Garea A. et al. Loss of acetylation at Lys 16 and trimethylation of histone H4 is a common hallmark of human cancer // Nat Genetics. – 2005. - Vol. 37, № 4. – P. 391-400.
35. Ehrlich M. DNA hypomethylation, cancer, the immunodeficiency, centromeric region instability, Facial Anomalies Syndrome and chromosomal rearragements // J Nutr. - 2002. - Vol. 132, № 11. – P. 2424-2429.
36. D'Alessio A.C., Szyf M. Epigenetic tete-a-tete: the bilateral relationship between chromatin modifications and DNA methylation // Biochem Cell Biol. – 2006. –Vol. 84, № 4. – Р. 463-476.
37. Vilain C., Vogt N., Dutrillaux B., Malfoy B. DNA methylation and chromosome instability in breast cancer cell lines // FEBS Lett. - 1999. – Vol. 460, № 2. – P. 231-234.
38. Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy // Nature. - 2004. - Vol. 429, № 6990. - P. 457-463.
39. Bachman K.E., Park B.H., Rhee I. et al. Histone modifications and silencing prior to DNAmethylation of a tumor suppressor gene // Cancer Cell. - 2003. - Vol. 3, № 1. - P. 89-95.
40. Espada J., Ballestar E., Fraga M.F. et al. Human DNA methyltransferase 1 is required for maintenance of histone H3 modification pattern // J Biol Chem. -2004. - Vol. 279, № 35. - P. 37175-37184.
41. Gaudet F., Hogson J.G., Eden A. et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation // Science. – 2003. - Vol. 300, № 5618. - P. 489-492.
42. Tryndyak V.P., Kovalchuk O., Pogribny I.P. Loss of DNA Methylation and Histone H4 Lysine 20 Trimethylation in Human Breast Cancer Cells is Associated with Aberrant Expression of DNA Methyltransferase 1, Suv4-20h2 Histone Methyltransferase and Methyl-Binding Proteins // Cancer Biol Ther. - 2006. - Vol. 5, № 1. – P. 65-70.
43. Feinberg A.P., Tycko B. The history of cancer epigenetics // Nat Rev Cancer. – 2004. - Vol. 4, № 2. - P. 143-145.
44. Feinberg A.P., Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts // Nature. – 1983. - Vol. 301, № 5895. - P. 89-92.
45. Flatau E., Bogenmann E., Jones P.A. Variable 5-methylcytosine levels in human tumor cell lines and fresh pediatric tumor explants // Cancer Res. – 1983. - Vol. 43, № 10. - P. 4901-4905.
46. Gama-Sosa M.A., Slagel V.A., Trewyn R.W. et al. The 5-methylcytosine content of DNA from human tumors // Nucleic Acids Res. - 1983. - Vol. 11, № 19. - P. 6883-6894.
47. Hu M., Yao J., Cai L. et al. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers // Nat Genet. – 2005. - Vol. 37, № 8. - P. 899-905.
48. Karpinets T.V., Foy B.D. Tumorigenesis: The adaptation of mammalian cells to sustained stress environment by epigenetic alterations and succeeding matched mutations // Carcinogenesis. – 2005. - Vol. 26, № 8. - P. 1323-1334.
49. David G.L., Yegnasubramanian S., Kumar A. et al. MDR1 promoter hypermethylation in MCF-7 human breast cancer cells: Changes in chromatin structure induced by treatment with 5-aza-cytidine // Cancer Biol Ther. - 2004. -Vol. 3, № 6. - P. 540-548.
50. Eikelboom J. W., Lonn E., Genest J.Jr. et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence // Ann Intern Med. -1999. - Vol. 131, № 5. - P. 363-375.
51. McCully K.S. Vascular pathology of homocystinemia: Implication for the arteriosclerosis // Am J Pathology. –1969. – Vol. 56, № 1. - P. 111-128.
52. Brattstrom L., Wilcken D.E. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? // Am J Clin Nutr. - 2000. - Vol. 72, № 2. – P. 315-323.
53. Faeh D., Chiolero A., Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? // Swiss Med Wkly. -2006. - Vol. 136, № 47-48. – P. 745-745.
54. Clarke R., Smith A.D., Jobst K.A. et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease // Arch Neurol. – 1998. - Vol. 55, № 11. - P. 1449-1455.
55. Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? // A J Alzheimers Dis. – 2006. - Vol. 9, № 4. - P. 393-398.
56. Miller A.L. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases // Altern Med Rev. - 2003. - Vol. 8, № 1. - P. 7-19.
57. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects // Lancet. – 2006. - Vol. 46, № 2. - P. 55-67.
58. Applebaum J., Shimon H., Sela B.A. et al. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients // J PsychiatrRes. – 2004. – Vol. 38, № 4. - P. 413-416.
59. van Guldener C., Stehouwer C.D. Homocysteine metabolism in renal disease // Clin Chem Lab Med. – 2003. - Vol. 41, № 11. - P. 1412-1417.
60. Villadsen M.M., Bunger M.H., Carstens M. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism is associated with osteoporotic vertebral fractures, but is a weak predictor of BMD // Osteoporos Int. – 2005. - Vol. 16, № 4. - P. 411-416.
61. De Luis D.A., Fernandez N., Arranz M.L. et al. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2 // J Diabetes Compl. - 2005. -Vol. 19, № 1. - P. 42-46.
62. Rudy A., Kowalska I., Straczkowski M., Kinalska I. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes //Diabetes Metab. - 2005. - Vol. 31, № 2. - P. 112-117.
63. Tallova J., Tomandl J., Bicikova M., Simickova M. Homocysteine in breast cyst fluid // Eur J Clin Invest. - 2001. – Vol. 31, № 7. – P. 623-627.
64. Battistelli S., Vittoria A., Stefanoni M. et al. Total plasma homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with colorectal carcinoma // World J Gastroenterol. - 2006. – Vol. 12, № 38. – P. 6128-6132.
65. Kovalenko T.F., Vaniusheva O.V., Shilov I.A. et al. Promoters of genes MTHFR from patients with hyperhomocysteinemia and PTEN from patients with malignant and benign endometrial and ovarian tumors // Bioorg Khim. – 2006. - Vol. 32, № 4. – P. 414-423.
66. Bicikova M., Kriz L., Mohapl M. et al. Aminothiols in human brain tumors // Clin Chem Lab Med. – 2006. - Vol. 44, № 8. - P. 978-982.
67. Eleftheriadou A., Chalastras T., Ferekidou E. et al. Association between squamous cell carcinoma of the head and neck and serum folate and homocysteine // Anticancer Res.- 2006. - Vol. 26, № 3B. - Р. 2345-2348.
68. Ruud E., Holmstrom H., Brosstad F., Wesenberg F. Children with acute lymphoblastic leukaemia have high plasma levels of total homocysteine at time of diagnosis // Scand J Clin Lab Invest. - 2006. - Vol. 66, № 1. - Р. 67-78.
69. Almadori G., Bussu F., Galli J. et al. Serum levels of folate, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia // Cancer. - 2005. - Vol. 103, № 2. - Р. 284-292.
70. Zhu B.T. Medical hypothesis: hyperhomocysteinemia is a risk factor for estrogen-induced hormonal cancer // Int J Oncol. - 2003. - Vol. 22, № 3. - Р. 499-508.
71. [Rasmussen K., Moller J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11026516&query_hl=1&itool=pubmed_docsum) Total homocysteine measurement in clinical practice //Ann Clin Biochem. - 2000. - Vol. 37, № 5. – P. 627-648.
72. Finkelstein J.D. Methionine metabolism in mammals // J Nutr Biochem. – 1990. - Vol. 1, № 5. - Р. 228-237.
73. Stead L.M., Brosnan M.E., Brosnan J.T. Characterization of homocysteine metabolism in the rat liver // Biochem J. - 2000. - Vol. 350, № 3. - P. 685-692.
74. Schroecksnadel K., Frick B., Wirleitner B. et al. Homocysteine accumulates in supernatants of stimulated human peripheral blood mononuclear cells // Clin Exp Immunol. - 2003. - Vol. 134, № 1. – P. 53-56.
75. Christensen B., Rosenblatt D.S., Chu R.C., Ueland P.M. Effect of methionine and nitrous oxide on homocysteine export and remethylation in fibroblasts from cystathionine synthase-deficient, cb1G, and cb1E patients // Pediatr Res. - 1994. - Vol. 35, № 1. – P. 3-9.
76. van der Molen E.F., van den Heuvel L.P., te Poele Pothoff M.T. et al. The effect of folic acid on the homocysteine metabolism in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) // Eur J Clin Invest. - 1996. - Vol. 26, № 4. – P. 304-309.
77. [Refsum H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Refsum+H%22%5BAuthor%5D)., [Fiskerstrand T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Fiskerstrand+T%22%5BAuthor%5D)., [Guttormsen A.B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Guttormsen+AB%22%5BAuthor%5D)., [Ueland P.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Ueland+PM%22%5BAuthor%5D). Assessment of homocysteine status // J Inherit Metab Dis. - 1997. – Vol. 20, № 2. – P. 286-294.
78. Bostom A., Brosnan J.T., Hall B. et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo // Atherosclerosis. - 1995. - Vol. 116, № 1. – P. 59-62.
79. Finkelstein J.D. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals // Semin Thromb Hemost. - 2000. - Vol. 26, № 3. - P. 219-225.
80. House J., Brosnan M., Brosnan J. Characterization of homocysteine metabolism in the rat kidney // Biochem J. - 2000.- Vol. 350, № 3. - P. 685-692.
81. Selhub J. Homocysteine metabolism // Annu Rev Nutr. - 1999. - № 19. – P. 217–246.
82. Janosik M., Kery V., Gaustadnes M. et al. Regulation of human cystathionine beta-synthase by S-adenosyl-L-methionine: evidence for two catalytically active conformations involving an autoinhibitory domain in the C-terminal region // Biochemistry. - 2001. - Vol. 40, № 35. - P. 10625-10633.
83. Jakubowski H. Protein N-homocysteinylation: implications for atherosclerosis // Biomed Pharmacother. - 2001. - Vol. 55, № 8. - P. 443-447.
84. Jakubowski H. Translational incorporation of S-mitrosohomocysteine into protein // J Biol Chem. - 2000.- Vol. 275, № 23. - P. 21813-21816.
85. Antonio C.M., Nunes M.C., Refsum H., Abraham A.K. A novel pathway for the conversion of homocysteine to methionine in eukaryotes // Biochem J. - 1997. - Vol. 328, Pt 1. - P. 165-170.
86. Jakubowski H. Homocysteine Thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylation in humans // J Nutr. - 2000. - Vol. 130, № 2S. - P. 377S-381S.
87. Beltowski J. Protein homocysteinylation: a new mechanism of atherogenesis? // Postepy Hig Med Dosw. - 2005. - Vol. 59. - P. 392-404.
88. Alvarez L., Corrales F., Martin-Duce A., Mato J.M. Characterization of a full-length cDNA encoding human liver S-adenosylmethionine synthetase: tissue-specific gene expression and mRNA levels in hepatopathies // Biochem J. – 1993. – Vol. 293, Pt 2. – P. 481-486.
89. Kotb M., Kredich N.M. Regulation of human lymphocyte S-adenosylmethionine synthetase by product inhibition // Biochim Biophys Acta. - 1990. – Vol. 1039, № 2. – Р. 253-260.
90. Chamberlin M.E., Ubagai T., Mudd S.H. et al. Demyelination of the brain is associated with methionine adenosyltransferase I/III deficiency // J Clin Invest. – 1996. – Vol. 98, № 4. – Р. 1021-1027.
91. Kim S.Z., Santamaria E., Jeong T.E. et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: two Korean compound heterozygous siblings with a novel mutation // J Inherit Metab Dis. – 2002. – Vol. 25, № 8.- Р. 661-671.
92. Yeo E.J., Wagner C. Tissue distribution of glycine N-methyltransferase, a major folate-binding protein of liver // Proc Natl Acad Sci USA. – 1994. – Vol. 91, № 1. – Р. 210-214.
93. Yeo E.J., Briggs W.T., Wagner С. Inhibition of glycine N-methyltransferase by 5-methyltetrahydrofolate pentaglutamate // J Biol Chem. - 1999. – Vol. 274, № 53. - Р. 37559-37564.
94. Rowling M.J., McMullen M.H., Schalinske K.L. Vitamin A and its derivatives induce hepatic glycine N-methyltransferase and hypomethylation of DNA in rats // J Nutr. – 2002. – Vol. 132, № 3. - Р. 365-369.
95. Rowling M.J., McMullen M.H., Chipman D.C., Schalinske K.L. Hepatic glycine N-methyltransferase is up-regulated by excess dietary methionine in rats // J Nutr. - 2002. - Vol. 132, № 9. - Р. 2545-2550.
96. Rowling M.J., Schalinske K.L. Retinoic acid and glucocorticoid treatment induce hepatic glycine N-methyltransferase and lower plasma homocysteine concentrations in rats and rat hepatoma cells // J Nutr. – 2003. – Vol. 33, № 11. – Р. 3392-3398.
97. Hershfield M.S., Aiyar V.N., Premakumar R., Small W.C. S-Adenosylhomocysteine hydrolase from human placenta. Affinity purification and characterization // Biochem J. - 1985. – Vol. 230, № 1. – Р. 43-52.
98. Coulter-Karis D.E., Hershfield M.S. Sequence of full length cDNA for human S-adenosylhomocysteine hydrolase // Ann Hum Genet. - 1989. - Vol. 53, Pt. 2. – P. 169-175.
99. Baric I., Fumic K., Glenn B. S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency in a human: a genetic disorder of methionine metabolism // Proc Natl Acad Sci USA. - 2004. – Vol. 101, № 12. - Р. 4234-4239.
100. Ludwig M.L., Matthews R.G. Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes // Annu Rev Biochem. - 1997. - № 66. - P. 269-313.
101. Hall D.A., Jordan-Starck T.C., Loo R.O. et al. Interaction of flavodoxin with cobalamin-dependent methionine synthase // Biochemistry. – 2000. – Vol. 39, № 35. - Р. 10711-10719.
102. Habib E.E., Aziz M., Kotb M. Genetic Polymorphism of Folate and Methionine Metabolizing Enzymes and their Susceptibility to Malignant Lymphoma // J Egypt Natl Canc Inst. – 2005. - Vol. 17, № 3. - P. 184-192.
103. Lin J., Spitz M.R., Wang Y. et al. Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer: a case-control study // Carcinogenesis. - 2004. - Vol. 25, № 9. - P. 1639-1647.
104. Zhang Z., Shi Q., Liu Z. Polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control analysis // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2005. - Vol. 14, № 5. - P. 1188-1193.
105. Weisberg I.S., Park E., Ballman K.V. et al. Investigations of a common genetic variant in betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT) in coronary artery disease // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 167, № 2. – P. 205-214.
106. Ignoul S., Eggermont J. CBS domains: structure, function, and pathology in human proteins // Am J Physiol Cell Physiol. - 2005. – Vol. 289, № 6. - Р. 1369-1378.
107. Miles E.W., Kraus J.P. Cystathionine -synthase: structure, function, regulation and location of homocystinuria-causing mutations // J Biol Chem. - 2004. - Vol. 279, № 29. - P. 29871–29874.
108. Guttormsen A.B., Ueland P.M., Kruger W.D. et al. Disposition of homocysteine in subjects heterozygous for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: relationship between genotype and phenotype // Am J Med Genet. -2001. – Vol. 100, № 3. - P. 204-213.
109. Banerjee R., Zou C.G. Redox regulation and reaction mechanism of human cystathionine-beta-synthase: a PLP-dependent hemesensor protein // Arch Biochem Biophys. – 2005. – Vol. 433, № 1. – Р. 144-156.
110. Kraus J.P. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency // Eur J Pediatr. - 1998. – Vol. 157, Suppl. 2. - P. 50-53.
111. Fodinger M., Horl W.H., Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase // J Nephrol. - 2000. - Vol. 13, № 1. - P. 20-33.
112. Matthews R.G. Methylenetetrahydrofolate reductase: A common human polymorphism and its biochemical implications // Chem Rec. - 2002. - Vol. 2, № 1. - P. 4-12.
113. Frosst P., Blom H.J., Milos R. et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // Nat Genet. - 1995. – Vol. 10, № 1. - Р. 111-113.
114. Weisberg I.S., Jacques P.F., Selhub J. et al. The 1298A-->C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine // Atherosclerosis*. –* 2001. – Vol. 156, № 2. - Р. 409-415.
115. Paz M.F., Avila S., Fraga M.F. Germ-line variants in methyl-group metabolism genes and susceptibility to DNA methylation in normal tissues and human primary tumors // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62, № 15. - Р. 4519-4524.
116. Ueland P., Hustad S., Schneede J. et al. Biological and clinical implications of the MTHFR.C677T polymorphism // Thends Pharmacol Sci. - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 195-201.
117. Urano W., Taniguchi A., Yamanaka H. et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses // Pharmacogenetics. - 2002. - Vol. 12, № 3. - P. 183-190.
118. Sohn K.J., Croxford R., Yates Z. et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate // J Natl Cancer Inst. – 2004. - Vol. 96, № 2. - P. 134–144.
119. Etienne M.C., Ilc K., Formento J.L. et al. Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: relationships with 5-fluorouracil sensitivity // Br J Cancer. – 2004. - Vol. 90, № 2. - P. 526–534.
120. Weisberg I., Tran P., Christensen B. et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity // Mol Genet Metab. –1998. – Vol. 64, № 3. – P. 169-172.
121. Selhub J. Folate vitamin B12 and vitamin B6 and one corbon metabolism // J Nutr Health Aging. - 2002. - Vol. 6, № 1. - P. 39-42.
122. Roje S., Chan S.Y., Kaplan F. et al. Metabolic engineering in yeast demonstrates that S-adenosylmethionine controls flux through the methylenetetrahydrofolate reductase reaction in vivo // J Biol Chem. - 2002. - Vol. 277, № 6. - P. 4056-4061.
123. Jarrett J.T., Hoover D.M., Ludwig M.L., Matthews R.G. The mechanism of adenosylmethionine-dependent activation of methionine synthase: a rapid kinetic analysis of intermediates in reductive methylation of Cob(II)alamin enzyme // Biochemistry. - 1998. - Vol. 37, № 36. - P. 12649-12658.
124. Olteanu H., Banerjee R. Human methionine synthase reductase, a soluble P-450 reductase-like dual flavoprotein, is sufficient for NADPH-dependent methionine synthase activation // J Biol Chem. - 2001. - Vol. 276, № 38. - P. 35558-35563.
125. Schroecksnadel K., Frick B., Wirleitner B. et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation // Curr Pharm Biotechnol. – 2004. – Vol. 5, № 1. – Р. 107-118.
126. Brosnan J.T., Jacobs R.L., Stead L.M., Brosnan M.E. Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism // Acta Biochi Pol. - 2004. – Vol. 51, № 2. – Р. 405-413.
127. Rasmussen K., Moller J., Lyngbak M. Within-person variation of plasma homocysteine and effects of posture and tourniquet application // Clin Chem. - 1999. - Vol. 45, № 10. – P. 1850-1855.
128. Rossi E., Beilby J.P., McQuillan B.M., Hung J. Biological variability and reference intervals for total plasma homocysteine // Ann Clin Biochem. - 1999. - Vol. 36, № 1. – P. 56-61.
129. Clarke R., Woodhouse P., Ulvik A., Frost C., Sherliker P., Refsum H., et al. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population // Clin Chem. - 1998. - Vol. 44, № 1. – P. 102-107.
130. Temple M., Luzier A., Kaziered D. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis // Ann Pharmacother. - 2000. - Vol. 34, № 1. - P. 57-65.
131. Fallon U.B., Ben-Shlomo Y., Elwood P. et al. Homocysteine and coronaary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up // Heart. - 2001. - Vol. 85, № 2. - P. 153-158.
132. Jacobsen D. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease // Clinical Chemistry. - 1998. - Vol. 44, Pt. 2. - P. 1833-1843.
133. Rasmussen K., Moller J., Lyngbak M. et al. Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation // Clin Chem. - 1996. - Vol. 42, № 4. - P. 630-636.
134. Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: the pleiotropic effects of folate supplementation // Nutr J. – 2004. – Vol. 3, № 4. – Р. 1-23.
135. Sharma P., Senthilkumar R.D., Brahmachari V. et al. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: a case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies // Lipids Health Dis. - 2006. - Vol. 5, № 1. - P. 77-86.
136. James S.J., Melnyk S., Pogribna M. et al. Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology // J Nutr. – 2002. – Vol. 132, № 8 (Suppl). – Р. 2361S-2366S.
137. Ueland P.M. Pharmacological and biochemical aspects of S-adenosylhomocysteine and S-adenosylhomocysteine hydrolase // Pharmacol Rev. – 1982. – Vol. 34, № 3. – Р. 223-253.
138. Hultberg B., Andersson A., Isaksson A. Hypomethylation as a cause of homocysteine-induced cell damage in human cell lines // Toxicology. - 2000. –Vol. 147, № 2. - P. 69-75.
139. Caudill M.A., Wang J.C., Melnyk S. et al. Intracellular S-adenosylhomocysteine concentrations predict global DNA hypomethylation in tissues of methyl-deficient cystathionine beta-synthase heterozygous mice // J Nutr. - 2001. – Vol. 131, № 11. - P. 2811-2818.
140. Hoffman D.R., Marion D.W. et al. S-Adenosylmethionine and S-Adenosylhomocysteine Metabolism in isolated Rat Liver // J Biol Chem. – 1980. – Vol. 255, № 22. – P. 10822- 10827.
141. Hu Y., Yang X., Yin D.H.et al. Computational characterization of substrate binding and catalysis in S-adenosylhomocysteine hydrolase // Biochemistry. -2001. – Vol. 40, № 50. - P. 15143-15152.
142. Hildesheim J., Goguillon J.F., Lederer E. Selective inhibitions of tRNA methyltransferases by S-adenosylhomocysteine and two of its analogues // FEBS Lett. - 1973. – Vol. 30, № 2. - P. 177-180.
143. Vance D.E., Walkey C.J., Cui Z. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase from liver // Biochim Biophys Acta. - 1997. – Vol. 1348, № 1-2. - P. 142-150.
144. McKeever M., Molloy A., Young P. et al. Demonstration of hypomethylation of proteins in the brain of pigs (but not in rats) associated with chronic vitamin B12 inactivation // Clin Sci (Lond). - 1995. – Vol. 88, № 4. - P. 471-477.
145. Pogribna M., Pogribny I.P., Melnyk S., James S.J. Exogenous S-adenosylhomocysteine independently induces DNA hypomethylation and increases DNA methyltransferase activity in cultured rat and human fibroblasts // FASEB J. – 2000. – Vol. 14. – A 769.
146. Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells // Mutat Res. - 2001. – Vol. 475, № 1-2. - P. 57-67.
147. Tyagi N., Sedoris K.C., Steed M., et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2005. - Vol. 289, № 6. - Р. 2649-2656.
148. Ueland P.M., Mansoor M.A., Guttormsen A.B. et al. Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status--a possible element of the extracellular antioxidant defense system // J Nutr. - 1996. – Vol. 126, № 4 (Suppl.) - P. 1281-1284.
149. Hua Long L., Halliwell B. Oxidation and generation of hydrogen peroxide by thiol compounds in commonly used cell culture media // Biochem Biophys Res Commun. - 2001. – Vol. 286, № 5. - P. 991-994.
150. Oikawa S., Murakami K., Kawanishi S. Oxidative damage to cellular and isolated DNA by homocysteine: implications for carcinogenesis // Oncogene. – 2003. – Vol. 22, № 23. – Р. 3530-35388.
151. Bruner S.D., Norman D.P., Verdine G.L. Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA // Nature. - 2000. – Vol. 403, № 6772. – Р. 859-866.
152. Durand P., Prost M., Loreau N. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease // Lab Invest. - 2001. – Vol. 81, № 5. - P. 645-672.
153. Weiss N., Heydrick S., Zhang Y.Y.et al. Cellular redox state and endothelial dysfunction in mildly hyperhomocysteinemic cystathionine beta-synthase-deficient mice // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2002. – Vol. 22, № 1. - P. 34-41.
154. Drunat S., Moatti N., Paul J.L. et al. Homocysteine-induced decrease in endothelin-1 production is initiated at the extracellular level and involves oxidative products // Eur J Biochem. - 2001. – Vol. 268, № 20. - P. 5287-5294.
155. Zhang X., Li H., Jin H. et al. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production // Am J Physiol Renal Physiol. - 2000. – Vol. 279, № 4. - P. 671-678.
156. Zhang F., Slungaard A., Vercellotti G.M., Iadecola C. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine // Am J Physiol. - 1998. – Vol. 274, № 6 (Pt2). - P. 1704-1711.
157. Jin L., Abou-Mohamed G., Caldwell R.B, Caldwell R.W. Endothelial cell dysfunction in a model of oxidative stress // Med Sci Monit. - 2001. – Vol. 7, № 4. - P. 585-591.
158. Boger R.H., Lentz S.R., Bode-Boger S.M. et al. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans // Clin Sci (Lond). - 2001. – Vol. 100, № 2. - P. 161-167.
159. Signorello M.G., Pascale R., Leoncini G. Effect of homocysteine on arachidonic acid release in human platelets // Eur J Clin Invest. - 2002 – Vol. 32, № 4. - P. 279-284.
160. Pruefer D., Scalia R., Lefer A.M. Homocysteine provokes leukocyte-endothelium interaction by downregulation of nitric oxide // Gen Pharmacol. - 1999. – Vol. 33. № 6. - P. 487-498.
161. Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis // Semin Thromb Hemost. - 2000. – Vol. 26, № 3. - P. 243-254.
162. Li H., Goligorsky M.S. Endothelial gene responses to homocysteine: relation to atherosclerosis // Exp Nephrol. - 2002. – Vol. 10, № 2. - P. 164-169.
163. Silverman M.D., Tumuluri R.J., Davis M. et al. Homocysteine upregulates vascular cell adhesion molecule-1 expression in cultured human aortic endothelial cells and enhances monocyte adhesion // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2002. – Vol. 22, № 4. - P. 587-592.
164. Midorikawa S., Sanada H., Hashimoto S., Watanabe T. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells // Biochem Biophys Res Commun. - 2000. – Vol. 272, № 1. - P. 182-185.
165. Rodriguez-Nieto S., Chavarria T., Martinez-Poveda B. et al. Anti-angiogenic effects of homocysteine on cultured endothelial cells // Biochem Biophys Res Commun. - 2002. – Vol. 293, № 1. – Р. 497-500.
166. Jakubowski H., Zhang L., Bardeguez A., Aviv A. Homocysteine thiolactone and protein homocysteinylation in human endothelial cells: implications for atherosclerosis // Circ Res. - 2000. - № 1. - P. 45-51.
167. Jakubowski H. Homocysteine-thiolactone and S-nitroso-homocysteine mediate incorporation of homocysteine into protein in humans // Clin Chem Lab Med. – 2003. – Vol. 41, № 11. – Р. 1462-1466.
168. Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans // Cell Mol Life Sci. – 2004. – Vol. 61, № 4. – Р. 470-487.
169. Mercie P., Garnier O., Lascoste L. et al. Homocysteine-thiolactone induces caspase-independent vascular endothelial cell death with apoptotic features // Apoptosis. - 2000. – Vol. 5, № 5. - P. 403-411.
170. Jakubowski H., Goldman E. Synthesis of homocysteine thiolactone by methionyl-tRNA synthetase in cultured mammalian cells // FEBS Lett. – 1993. – Vol. 317, № 3. – Р. 237-240.
171. Martinez-Poveda B., Chavarria T., Sanchez-Jimenez F. et al. An in vitro evaluation of the effects of homocysteine thiolactone on key steps of angiogenesis and tumor invasion // Biochem Biophys Res Commun. - 2003. – Vol. 311, № 3. - Р. 649-653.
172. Sciacca F.L., Ciusani E., Silvani A. Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma // Clin Cancer Res. – 2004. - Vol. 10, № 4. – Р. 1312–1317.
173. Corona G., Toffoli G., Fabris M. Homocysteine accumulation in human ovarian carcinoma ascitic/cystic fluids possibly caused by metabolic alteration of the methionine cycle in ovarian carcinoma cells // Eur J Cancer. – 1997. – Vol. 33, № 8. – Р. 1284-1290.
174. Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // J Am Coll Cardiol. - 1996. – Vol. 27, № 3. - Р. 517-527.
175. Refsum H., Wesenberg F., Ueland P.M. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate // Cancer Res. - 1991. – Vol. 51, № 3. – Р. 828-835.
176. Ueland P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy // J Lab Clin Med. – 1989. - Vol. 114, № 5. – Р. 473-501.
177. Cellarier E., Durando X., Vasson M.P. Methionine dependency and cancer treatment // Cancer Treat Rev. – 2003. – Vol. 29, № 6. - Р. 489-499.
178. Epner D.E. Can dietary methionine restriction increase the effectiveness of chemotherapy in treatment of advanced cancer? // J Am Coll Nutr. – 2001. – Vol. 20, № 5 (Suppl). – Р. 443S-449S.
179. Fuchs D., Jaeger M., Widner B. Is hyperhomocysteinemia due to the oxidative depletion of folate rather than to insufficient dietary intake? // Clin Chem Lab Med. – 2001. – Vol. 39, № 8. – Р. 691-694.
180. Морозкина Т.С. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. - Минск. : Беларусь, 1989. - С. 58-66.
181. Mayne S.T. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research // J Nutr. – 2003. – Vol. 133, № 3 (Suppl 3). – Р. 933 S-940S.
182. Ozkan Y.,Yardim-Akaydin S., Firat H. et al., Usefulness of homocysteine as a cancer marker: total thiol compounds and folate levels in untreated lung cancer patients // Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27, № 2. – P. 1185-1189.
183. Kato I., Dnistrian A.M., Schwartz M. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study // Br J Cancer. – 1999. – Vol. 79, № 11-12. – Р. 1917-1922.
184. Zhang S.M., Willett W.C., Selhub J. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer // J Natl Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95, № 5. – Р. 373-380.
185. Weinstein S.J., Gridley G., Harty L.C. Folate intake, serum homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype are not associated with oral cancer risk in Puerto Rico // J Nutr. – 2002. – Vol. 132, № 4. – Р. 762-767.
186. Ko K.H., Kim N.K., Yim D.J. Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) and thymidylate synthase enhancer region (TSER) as a risk factor of cholangiocarcinoma in a Korean population // Anticancer Res. – 2006. – Vol. 26, № 6B. – Р. 4229-4233.
187. Sellers T.A., Kushi L.H., Cerhan J.R. et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women // Epidemiology. - 2001. - Vol. 12, № 4. - P. 420-428.
188. Sharp L.,Little J., Schofield A.C. et al. Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) // Cancer Lett. - 2002. - Vol. 181, № 1 - P. 65-71.
189. Campbell I.G., Baxter S.W., Eccles D.M., Choong D.Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and susceptibility to breast cancer // Breast Cancer Res. - 2002. - Vol. 4, № 6. – R. 14.
190. Langsenlehner U., Krippl P., Renner W. et al. The common 677C>T gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with breast cancer risk // Breast Cancer Res Treat. – 2003. - Vol. 81, № 2. - P. 169-172.
191. Shrubsole M.J., Gao Y.T., Cai Q. et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake, and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2004. - Vol. 13, № 2. - P. 190-196.
192. Chen J., Gammon M.D., Chan W. et al. One-carbon metabolism, MTHFR polymorphisms, and risk of breast cancer // Cancer Res. - 2005. - Vol. 65, № 4. - P. 1606-1614.
193. Le Marchand L., Haiman C.A., Wilkens L.R. et al. MTHFR polymorphisms, diet, HRT, and breast cancer risk: the multiethnic cohort study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2004. - Vol. 13, № 12. - P. 2071–2077.
194. Zhang S.M., Hankinson S.E., Hunter D.J. et al. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. -* 2005. - Vol. 14, № 8. - P. 2004–2008.
195. Justenhoven C., Hamann U., Pierl C.B. et al. One-carbon metabolism and breast cancer risk: no association of MTHFR, MTR, and TYMS polymorphisms in the GENICA study from Germany // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2005. -Vol. 14, № 12. - P. 3015–3018.
196. Chou Y.C., Wu M.H., Yu J.C. et al. Genetic polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma folate levels and breast cancer susceptibility: a case-control study in Taiwan // Carcinogenesis. – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 2295-2300.
197. Lissowska J., Gaudet M.M., Brinton L.A. et al. Genetic polymorphisms in the one-carbon metabolism pathway and breast cancer risk: A population-based case-control study and meta-analyses // Int J Cancer. – 2007. – Vol. 120, № 12. – P. 2696-2703.
198. Delgado-Enciso I., Martinez-Garza S.G., Rojas-Martinez A. et al. The effect of MTHFR polymorphisms, pregnancy and first intercourse on cervical cancer in a population from the Northeastern Mexico // Rev Invest Clin. - 2006. - Vol. 58, № 5. - P. 462-469.
199. Wang L., Lin D.X., Lu X.H. et al. Study on the relations between genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase and the risk of pancreatic cancer // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. - 2006. - Vol. 27, № 1. - P. 50-54.
200. Jakubowska A., Gronwald J., Menkiszak J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms modify BRCA1-associated breast and ovarian cancer risks // Breast Cancer Res Treat. – 2007. - Vol. 104, № 3. - P. 299-308.
201. Jiang Q., Chen K., Ma X. et al. Diets, polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase, and the susceptibility of colon cancer and rectal cancer // Cancer Detect Prev. – 2005. – Vol. 29, № 2. – Р. 146-154.
202. Gemmati D., Ongaro A., Scapoli G.L. Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adults // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2004. –Vol. 13, № 5. - P. 787-794.
203. Toffoli G., Veronesi A., Boiocchi M., Crivellari D. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) // Ann Oncol. – 2000. - Vol. 11, № 3. - P. 373-374.
204. Aggarwal P., Naik S., Mishra K.P. et al. Correlation between methotrexate efficacy & toxicity with C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate gene in rheumatoid arthritis patients on folate supplementation // Indian J Med Res. – 2006. – Vol. 124, № 5. – P. 521-526.
205. Evans W.E. Differing effects of methylenetetrahydrofolate reductase single nucleotide polymorphisms on methotrexate efficacy and toxicity in rheumatoid arthritis // Pharmacogen. – 2002. – Vol. 12, № 3. – Р. 181-182.
206. Sasaki S., Watanabe T., Kobunai T., Nagawa H. Effect of cystathionine beta-synthase variant 844ins68bp and methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphisms in xenografts on 5-FU efficacy and doubling time // Cancer Lett. – 2006. – Vol. 241, № 2. - Р. 256-262.
207. Shen M., Rothman N., Berndt S.I. et al. Polymorphisms in folate metabolic genes and lung cancer risk in Xuan Wei, China // Lung Cancer. - 2005. – Vol. 49, № 3. – Р. 299-309.
208. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications // CMAJ. - 2006. – Vol. 174, № 3. – P. 341-348.
209. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory // Genes Dev. – 2002. – Vol. 16, № 1. - Р. 6-21.
210. Antequera F., Bird A. CpG islands // EXS. – 1993. – Vol. 64. – P. 169-185.
211. Bird A.P. CpG-rich islands and the function of DNA methylation // Nature. – 1986. – Vol. 321, № 6067. - Р. 209-213.
212. Vaniushin B.F. DNA methylation and epigenetics // Genetika. – 2006. – Vol. 42, № 9. – Р. 1186-1199.
213. Ducasse M., Brown M.A. Epigenetic aberrations and cancer // Mol Cancer. - 2006. - Vol. 8, № 5. - P. 60.
214. Jones P.A, Baylin S.B. The epigenomics of cancer // Cell. – 2007. – Vol. 128, № 4. – Р. 683-692.
215. Szyf M., Pakneshan P., Rabbani S.A. DNA methylation and breast cancer // Biochem Pharmacol. – 2004. – Vol. 68, № 6. – P. 1187-1197.
216. El-Osta A. DNMT cooperativity--the developing links between methylation, chromatin structure and cancer // Bioessays. – 2003. – Vol. 25, № 11. - Р. 1071-1084.
217. Szyf M. Targeting DNA methylation in cancer // Bull Cancer. – 2006. – Vol. 93, № 9. – Р. 961-972.
218. Lucifero D., La Salle S., Bourc'his D. et al. Coordinate Regulation of DNA Methyltransferase Expression during Oogenesis // BMC Dev Biol. – 2007. – Vol. 7, № 1. - Р. 36.
219. Costello J.F., Plass C. Methylation matters // J Med Genet. - 2001. – Vol. 38, № 5. - Р. 285-303.
220. Widschwendter M., Jones P.A. DNA methylation and breast carcinogenesis // Oncogene. - 2002. – Vol. 21, № 35. – Р. 5462-5482.
221. Lyko F., Brown R. DNA methyltransferase inhibitors and the development of epigenetic cancer therapies // J Natl Cancer Inst. – 2005. –Vol. 97, № 20. – P. 1498-1506.
222. Park S.Y., Kim B.H., Kim J.H. et al. Methylation profiles of CpG island loci in major types of human cancers // J Korean Med Sci. – 2007.- Vol. 22, №2. – Р. 311-317.
223. Agrawal A., Murphy R.F., Agrawal D.K. DNA methylation in breast and colorectal cancers // Mod Pathol. – 2007. - Vol. 20, № 7. – Р. 711-721.
224. Robertson K.D., Uzvolgyi E., Liang G. et al. The human DNA methyltransferases (DNMTs) 1, 3a and 3b: coordinate mRNA expression in normal tissues and overexpression in tumors // Nucleic Acids Res. – 1999. – Vol. 27, № 11. – Р. 2291-2298.
225. Mizuno S., Chijiwa T., Okamura T. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia // Blood. – 2001. – Vol. 97, № 5. - Р. 1172-1179.
226. Szyf M. DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy // Biochemistry (Mosc). - 2005. – Vol. 70, № 5. - Р. 533-549.
227. Peedicayil J. Epigenetic therapy-a new development in pharmacology // Indian J Med Res. - 2006. – Vol. 123, № 1. – Р. 17-24.
228. Булкина З.П. Противоопухолевые препараты. –Киев: Наук. думка. - 1991. –С. 278-284.
229. Brana M.F., Cacho M., Gradillas A. et al. Intercalators as anticancer drugs // Curr Pharm Des. – 2001. – Vol. 7, № 17. – P. 1745-1780.
230. Lopez M. Anthracyclines in the adjuvant treatment of breast carcinoma: thirty years later // Clin Ter. – 2006. – Vol. 157, № 2. – P. 165-177.
231. Yokochi T., Robertson K.D. Doxorubicin inhibits DNMT1, resulting in conditional apoptosis // Mol Pharmacol. – 2004. – Vol. 66, № 6. – Р. 1415-1420.
232. Alves G., Tatro A., Fanning T. Differential methylation of human LINE-1 retrotransposons in malignant cells // Gene. - 1996. – Vol. 176, № 1-2. – Р. 39-44.
233. Narayan A., Ji W., Zhang X.Y.et al. Hypomethylation of pericentromeric DNA in breast adenocarcinomas // Int J Cancer. – 1998. - Vol. 77, № 6. - Р. 833-838.
234. De Smet C., De Backer O., Faraoni I. et al. The activation of human gene MAGE-1 in tumor cells is correlated with genome-wide demethylation // Proc Natl Acad Sci USA. – 1996. – Vol. 93, № 14. – Р. 7149-7153.
235. Serrano A., Garcia A., Abril E. et al. Methylated CpG points identified within MAGE-1 promoter are involved in gene repression // Int J Cancer. – 1996. – Vol. 68, № 4. – Р. 464-470.
236. Kavalar R., Sarcevic B., Spagnoli G.C. et al. Expression of MAGE tumour-associated antigens is inversely correlated with tumour differentiation in invasive ductal breast cancers: an immunohistochemical study // Virchows Arch. – 2001. – Vol. 439, № 2. – Р. 127-131.
237. Fisher J.L., Field C.L., Zhou H. et al. Urokinase plasminogen activator system gene expression is increased in human breast carcinoma and its bone metastases-a comparison of normal breast tissue, non-invasive and invasive carcinoma and osseous metastases // Breast Cancer Res Treat. – 2000. – Vol. 61, № 1. – Р. 1-12.
238. Guo Y., Pakneshan P., Gladu J. et al. Regulation of DNA methylation in human breast cancer. Effect on the urokinase-type plasminogen activator gene production and tumor invasion // J Biol Chem. – 2002. - Vol. 277, № 44. – Р. 41571-41579.
239. Lu A., Gupta A., Li C. et al. Molecular mechanisms for aberrant expression of the human breast cancer specific gene 1 in breast cancer cells: control of transcription by DNA methylation and intronic sequences // Oncogene. – 2001. – Vol. 20, № 37. - P. 5173-5185.
240. Gupta A., Godwin A.K., Vanderveer L. Hypomethylation of the synuclein gamma gene CpG island promotes its aberrant expression in breast carcinoma and ovarian carcinoma // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, № 3. – Р. 664-673.
241. Xing R.H., Rabbani S.A. Transcriptional regulation of urokinase (uPA) gene expression in breast cancer cells: role of DNA methylation // Int J Cancer. – 1999. – Vol. 81, № 3. – Р. 443-450.
242. Pogribny I.P., Basnakian A.G., Miller B.J. et al. Breaks in genomic DNA and within the p53 gene are associated with hypomethylation in livers of folate/methyl-deficient rats // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55, № 9. – Р. 1894-1901.
243. Stavrovskaya A.A. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells // Biochemistry. – 2000. – Vol. 65, № 1. – P. 95-106.
244. Nielsen D., Maare C., Skovsgaard T. Cellular resistance to anthracyclmes // Gen. Phatmacol. – 1996. – Vol. 27, № 2. – P. 251-255.
245. Gottesman M.M., Pasta I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by multidrug transporter // Annu Rev Biochem. – 1993. – Vol. 62. - P. 385-427.
246. Kellen J.A. Molelecular Interrelationships in multidrug resistance // Anticancer Research. – 1994. – Vol. 14, № 2А. - P. 433-436.
247. Morita H., Saito Y., Kurabayashi M., Nagai R. Diet-induced mild hyperhomocysteinemia and increased salt intake diminish vascular endothelial function in a synergistic manner // J Hypertens. - 2002. - Vol. 20, № 1. - P. 55-62.
248. Song Y.S., Rosenfeld M.E. Methionine-induced hyperhomocysteinemia promotes superoxide anion generation and NFkappaB activation in peritoneal macrophages of C57BL/6 mice // J Med Food. - 2004. - Vol. 7, № 2. - P. 229-234.
249. Chen C., Surowiec S.M., Morsy A.H., Ma. M. Intraperitoneal infusion of homocysteine increases intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid arteries // Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 160, № 1. - P. 103-114.
250. Dimitrova K.R., DeGroot K.W., Pacquing A.M. et al. Estradiol prevents homocysteine-induced endothelial injury in male rats // Cardiovasc Res. - 2002. - Vol. 53, № 3. - P. 589-596.
251. Ji C., Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 124, № 5. - P. 1488-1499.
252. Stickel F., Choi S.W., Kim Y.I. et al. Effect of chronic alcohol consumption on total plasma homocysteine level in rats // Alcohol Clin Exp Res. - 2000. - Vol. 24, № 3. - P. 259-264.
253. Zaragoza R., Garcia C., Rus A.D., Pallardo F.V. et al. Inhibition of liver trans-sulphuration pathway by propargylglycine mimics gene expression changes found in the mammary gland of weaned lactating rats: role of glutathione // Biochem J. - 2003. - Vol. 373, (Pt. 3). - Р. 825-834.
254. Huang R.F., Hsu Y.C., Lin H.L., Yang F.L. Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers // J Nutr. - 2001. - Vol. 131, № 1. - P. 33-38.
255. O'Leary K., Sheehy P.J. Influence of folic acid-fortified foods on folate status in a folate depletion-repletion rat model // Br J Nutr. - 2001. - Vol. 85, № 4. - P. 441-446.
256. De Vriese A.S., Blom H.J., Mortier S. et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated renal vasodilatory response is impaired during acute and chronic hyperhomocysteinemia // Circulation. - 2004. - Vol. 109, № 19. - Р. 2331-2336.
257. Le Leu R.K., Young G.P., McIntosh G.H. Folate deficiency reduces the development of colorectal cancer in rats // Carcinogenesis. – 2000. - Vol. 21, № 12. – Р. 2261-2265.
258. Hagar H. Folic Acid and vitamin B(12) supplementation attenuates isoprenaline-induced myocardial infarction in experimental hyperhomocysteinemic rats // Pharmacol Res. - 2002. - Vol. 46, № 3. - P. 213-219.
259. Taes Y Gilfix B.M. Hyperhomocysteinemia: genetic determinants and selected mouse models // Clin Invest Med. – 2003. – Vol. 26, № 3. – Р. 121-132
260. Taes Y.E, Delanghe J.R., De Vriese A.S. et al. Creatine supplementation decreases homocysteine in an animal model of uremia // Kidney Int. – 2003. – Vol. 64, № 4. – Р. 1331-1337.
261. Devlin A.M., Arning E., Bottiglieri T. et al. Effect of Mthfr genotype on diet-induced hyperhomocysteinemia and vascular function in mice // Blood. - 2004. - Vol. 103, № 7. - P. 2624-2629.
262. Strain J.J., Dowey L., Ward M. et al. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD // Proc Nutr Soc. – 2004. – Vol. 63, № 4. – Р. 597-603.
263. Peeters A.C., van Aken B.E., Blom H.J. et al. The effect of homocysteine reduction by B-vitamin supplementation on inflammatory markers // Clin Chem. Lab Med. – 2007. – Vol. 45, № 1. – Р. 54-58.
264. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник. – Минск: Книжный Дом; Интерпрессервис, 2002. – 544 с.
265. Rasmussen L.B., Ovesen L., Bulow I. et al. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women // Am J Clin Nutr. – 2000. – Vol. 72, № 5. – Р. 1156-1163.
266. Ganji V., Kafai M.R. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey // Am J Clin Nutr. - 2003. – Vol. 77, № 4. – Р. 826-833.
267. Nurk E., Tell G.S., Vollset S.E. et al. Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study // Am J Clin Nutr. – 2004. – Vol. 79, № 5. – Р. 812-819.
268. Selhub J., Jacques P.F., Wilson W.F. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population // JAMA. - 1993. – Vol. 270, № 22. – Р. 2693-2698.
269. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 82, № 4. – Р. 806-812.
270. [No authors listed] Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration // BMJ. – 1998. – Vol. 316, № 7135. – Р. 894-898.
271. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials // Am Heart J. – 2006. – Vol. 151, № 2. – Р. 282-287.
272. van Oort F.V., Melse-Boonstra A., Brouwer I.A. et al. Folic acid and reduction of plasma homocysteine concentrations in older adults: a dose-response study // Am J Clin Nutr. – 2003. – Vol. 77, № 5. – Р. 1318-1323.
273. Ward M., McNulty H., McPartlin J. et al. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid // QJM. – 1997. – Vol. 90, № 8. – Р. 519-524.
274. Durand P., Prost M., Lorean N. et al. Impaіred homocysteine metabolism and aterothrоmbotic dіsease // Lab Invest. - 2001. - Vol. 81, № 5. - P. 645-672.
275. Woodside J.V., Yarnell J.W., McMaster D. et al. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial // Am J Clin Nutr. – 1998. – Vol. 67, № 5. - Р. 858-866.
276. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354, № 15. – Р. 1567-1577.
277. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements // Semin Thromb Hemost. – 2000. – Vol. 26, № 3. – Р. 341-348.
278. Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K. et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations // Clin Chem Lab Med. – 2003. – Vol. 41, № 11. – Р. 1392-1403.
279. Oltean S., Banerjee R. Nutritional modulation of gene expression and homocysteine utilization by vitamin B12 // J Biol Chem. – 2003. – Vol. 278, № 23. – Р. 20778-20784.
280. Mann N.J., Li D., Sinclair A.J. et al. The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects // Eur J Clin Nutr. – 1999. – Vol. 53, № 11. - Р. 895-899.
281. Hung C.J., Huang P.C., Lu S.C. et al. Plasma homocysteine levels in Taiwanese vegetarians are higher than those of omnivores // Journal of Nutrition. – 2002. – Vol. 132, № 2. – Р. 152–158.
282. Herrmann W., Schorr H., Obeid R., Geisel J. Vitamin B12 status, particularly holotranscobalamin 11 and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians // American Journal of Clinical Nutrition. – 2003. – Vol. 78, № 1. - P. 131–136.
283. Majchrzak D., Singer I., Manner M. B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans // Ann Nutr Metab. – 2006. – Vol. 50, № 6. - Р. 485-491.
284. Liaugaudas G., Jacques P.F., Selhub J. et al. Renal insufficiency, vitamin B(12) status, and population attributable risk for mild hyperhomocysteinemia among coronary artery disease patients in the era of folic acid-fortified cereal grain flour // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2001. – Vol. 21, № 5. - Р. 849-851.
285. Quinlivan E.P., McPartlin J., McNulty H. et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease // Lancet. – 2002. – Vol. 359, № 9302. – Р. 227-228.
286. Yajnik C.S., Lubree H.G., Thuse N.V. et al. Oral vitamin B12 supplementation reduces plasma total homocysteine concentration in women in India // Asia Pac J Clin Nutr. - 2007. – Vol. 16, № 1. - Р. 103-109.
287. den Heijer M., Brouwer I.A., Bos G.M. et al. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1998. – Vol. 18, № 3. – Р. 356-361.
288. Kaplan L.N., Mamer O.A., Hoffer L.J. Parenteral vitamin B12 reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease // Clin Invest Med. – 2001. – Vol. 24, № 1. – Р. 5-11.
289. Lucock M.D. Synergy of genes and nutrients: the case of homocysteine // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2006. - Vol. 9, № 6. – Р. 748-756.
290. Clark R. Lowering blood homocysteine with folic acid based sapplement; meta-analisis of randomised trials // ВМІ. - 1998. - Vol. 316, № 3. - P. 894-898.
291. Alpers D.H. Vitamins and prevention of cardiovascular disease and cancer: should we give supplements? // Curr Opin Gastroenterol. – 2007. – Vol. 23, № 2. – Р. 159-163.
292. Sekiya A., Fukada S., Morita T. et al. Suppression of methionine-induced hyperhomocysteinemia by dietary eritadenine in rats // Biosci Biotechnol Biochem. – 2006. – Vol. 70, № 8. – Р. 1987-1991.
293. Fukada S., Shimada Y., Morita T., Sugiyama K. Suppression of methionine-induced hyperhomocysteinemia by glycine and serine in rats // Biosci Biotechnol Biochem. – 2006. – Vol. 70, № 10. – Р. 2403-2409.
294. Dimitrova K., DeGroot K., Myers A. et al. Estrogen and homocysteine // Cardiovasc Res. - 2002. - Vol. 53. - P. 577-588.
295. Davis C.D., Uthus E.O. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions // Exp Biol Med (Maywood). – 2004. – Vol. 229, № 10. – Р. 988-995.
296. Donaldson M.S. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet // Nutr J. – 2004. – Vol. 20, № 3. - Р. 19.
297. Miller E.E., Evans A.E., Cohn M. Inhibition of rate of tumor growth by creatine and cyclocreatine // Proc Natl Acad Sci USA. – 1993. – Vol. 90, № 8. – Р. 3304 - 3308.
298. Kristensen C.A., Askenasy N., Jain R.K., Koretsky A.P. Creatine and cyclocreatine treatment of human colon adenocarcinoma xenografts: 31P and 1H magnetic resonance spectroscopic studies // Br J Cancer. – 1999. – Vol. 79, № 2. – Р. 278-285.
299. Shimada D., Fukuda A., Kawaguchi H. et al. Effect of high dose of pyridoxine on mammary tumorigenesis // Nutr Cancer. – 2005. – Vol. 53, № 2. – Р. 202-207.
300. Ren S.G., Melmed S. Pyridoxal phosphate inhibits pituitary cell proliferation and hormone secretion // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147, № 8. – Р. 3936-3942.
301. Matsubara K., Komatsu S., Oka T., Kato N. Vitamin B6-mediated suppression of colon tumorigenesis, cell proliferation, and angiogenesis (review) // J Nutr Biochem. – 2003. – Vol. 14, № 5. – Р. 246-250.
302. Komatsu S., Yanaka N., Matsubara K., Kato N. Antitumor effect of vitamin B6 and its mechanisms // Biochim Biophys Acta. – 2003. – Vol. 1647, № 1-2. – Р. 127-130.
303. Nishizawa Y., Goto H.G., Tanigaki Y. et al. Induction of apoptosis in an androgen-dependent mouse mammary carcinoma cell line by methylcobalamin // Anticancer Res. – 2001. – Vol. 21, № 2A. – Р. 1107-1110.
304. Tsao C.S, Miyashita K., Young M. Cytotoxic activity of cobalamin in cultured malignant and nonmalignant cells // Pathobiology. – 1990. – Vol. 58, № 5. – Р. 292-296.
305. Shimizu N., Hamazoe R., Kanayama H. et al. Experimental study of antitumor effect of methyl-B12 // Oncology. – 1987. – Vol. 44, № 3. – Р. 169-173.
306. Betaine. Monograph // Altern Med Rev. – 2003. – Vol. 8, № 2. – Р. 193-196.
307. Kempson S.A., Montrose M.H. Osmotic regulation of renal betaine transport: transcription and beyond // Pflugers Arch. – 2004. – Vol. 449, № 3. – Р. 227-234.
308. Holm P.I., Bleie O., Ueland P.M. et al. Betaine as a determinant of postmethionine load total plasma homocysteine before and after B-vitamin supplementation // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – Vol. 24, № 2. – Р. 301-307.
309. Craig S.A. Betaine in human nutrition // Am J Clin Nutr. - 2004. – Vol. 80, № 3. – Р. 539-549.
310. Ueland P.M., Holm P.I., Hustad S. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status // Clin Chem Lab Med. – 2005. – Vol. 43, № 10. – Р. 1069-1075.
311. Steenge G.R., Verhoef P., Katan M.B. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women // J Nutr. – 2003. – Vol. 135, № 5. – Р. 1291-1295.
312. Schwab U., Torronen A., Toppinen L. et al. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects // Am J Clin Nutr. – 2002. – Vol. 76, № 5. – Р. 961-967.
313. Yagisawa M., Okawa N., Shigematsu N., Nakata R. Effects of intravenous betaine on methionine-loading-induced plasma homocysteine elevation in rats // J Nutr Biochem. – 2004. – Vol. 15, № 11. – Р. 666-671.
314. Lawson-Yuen A., Levy H.L. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine // Mol Genet Metab. – 2006. – Vol. 88, № 3. – Р. 201-207.
315. Olthof M.R., Brink E.J., Katan M.B., Verhoef P. Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 82, № 1. - Р. 111-117.
316. da Costa K.A., Gaffney C.E., Fischer L.M., Zeisel S.H. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load // Am J Clin Nutr. – 2005. – Vol. 81, № 2. – Р. 440-444.
317. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism // Physiol Rev. – 2000. – Vol. 80, № 3. – Р. 1107-1213.
318. Stead L.M., Brosnan J.T., Brosnan M.E. et al. Is it time to reevaluate methyl balance in humans? // Am J Clin Nutr. – 2006. – Vol. 83, № 1. – Р. 5-10.
319. Stead L.M., Au K.P., Jacobs R.L. et al. Methylation demand and homocysteine metabolism: Effects of dietary provision of creatine and guanidinoacetate // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 281, № 5. - P. E1095–E1100.
320. Taes Y.E., Delanghe J.R., De Bacquer D. et al. Creatine supplementation does not decrease total plasma homocysteine in chronic hemodialysis patients // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66, № 6. – Р. 2422-2428.
321. Korzun W.J. Oral creatine supplements lower plasma homocysteine concentrations in humans // Clin Lab Sci. – 2004. - Vol. 17, № 2. – Р. 102-106.
322. Экспериментальная витаминология // Под ред. Ю.М.Островского. - Минск: Наука и техника. - 1979. - 550 с.
323. Витаминные растительные ресурсы и их использование. - Москва: Изд-во МГУ, 1977. - 366 с.
324. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. - Киев: Вища шк., - 1983. - С. 268 – 270.
325. Кожем’якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними // Київ. - 2002. - С. 52-58.
326. Башенина Н.А. Руководство по содержанию и разведению новых в лабораторной практике видов мелких грызунов // Издательство Московского университета. - 1975. - С. 87-100.
327. Robin S., Maupoil V., Groubatch F. et al. Effect of a methionine-supplemented diet on the blood pressure of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats // Br J Nutr. - 2003. - Vol. 89, № 4. - P. 539-548.
328. Yamada K., Kawata T., Wada M., et al. Extremely low activity of methionine synthase in vitamin B12 – deficient rats may by related of effects on coenzyme stabilization rather than to changes in coenzyme induction // Journal Nutrition. - 2000. - Vol. 130, № 8. - P. 1894-1900.
329. Sibani S., Melnyk S., Pogribny I.P. et al. Studies of methionine cycle intermediates (SAM, SAH), DNA methylation and the impact of folate deficiency on tumor numbers in Min mice // Carcinogenesis.- 2000.- Vol. 23, № 1. - P. 61-65.
330. Song J., Sohn K.J., Medline A. et al. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in Apc+/-Msh2-/-mice // Cancer Res. - 2000. - Vol. 60, № 12. - P. 3191-3199.
331. Бузник И.М. Энергетический обмен и питание. - Москва: Медицина, 1978. - 336 с.
332. Ungvari Z., Pacher P., Rischák K. et al. Disfunction of nitric oxide mediation in isolated rat arterioles with methionine diet – induced hyperhomocysteinemia // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 1999. - Vol. 8, № 19. - P. 1899–1904
333. Finkelstein J.D., Martin J.J. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess // J Biol Chem. – 1986. – Vol. 261, № 4. – Р. 1582-1587.
334. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Москва: Медицина, 2000. - Т. 2. - 608 с.
335. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США // Под ред. З.П. Софьиной, А.Б.Сыркина (СССР), А.Голдина, А.Кляйна (США). – Москва: Медицина, 1979. – 296 с.
336. Доклінічні дослідження лікарських засобів // Методичні рекомендації. - Під ред. О.В. Стефанова. Київ, 2001. – 368 c.
337. Evans R.D., Williamson D.H. Tissue-specific effects of rapid tumour growth on lipid metabolism in the rat during lactation and on litter removal // Biochem J. - 1988. - Vol. 252, № 1. - P. 65-72.
338. Эммануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов // Москва: Наука, 1977. – 419 с.
339. Coninx P., Liautaud-Roger F., Boisseau A. et al. Accumulation of non-cycling cells with a G2-DNA content in ageing solid tumours. Study of the Ca 755 mammary adenocarcinoma of mice // Cell Tissue Kinet. – 1983. – Vol. 16, № 5. – Р. 505-515.
340. Rogers A.E. Diet and breast cancer: studies in laboratory animals // J Nutr. - 1997. – Vol. 127, № 5 (Suppl). - P. 933S-935S.
341. Kotsopoulos J., Sohn K.J., Martin R. et al. Dietary folate deficiency suppresses N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats // Carcinogenesis. - 2003. – Vol. 24, № 5. - P. 937-944.
342. Kotsopoulos J, Medline A., Renlund R. et al. Effects of dietary folate on the development and progression of mammary tumors in rats // Carcinogenesis. - 2005. – Vol. 29, № 9. - P. 1603-1612.
343. Rose D.P., Pruitt B., Stauber P. et al. Influence of dosage schedule on the biological characteristics of N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumors // Cancer Res. - 1980. - Vol. 40, № 2. - P. 235-239.
344. McCormick D.L., Adamowski C.B., Fiks A. et al. Lifetime dose-response relationships for mammary tumor induction by asingle administration of N-methyl-N-nitrosourea // Cancer Res. - 1981. - Vol. 41, № 5. - P. 1690-1694.
345. Thompson H.J. and Adlakha H. Dose-responsive induction of mammary gland carcinomas by the intraperitoneal injection of 1-methyl-1- nitrosourea // Cancer Res. - 1991. - Vol. 51, № 13. - P. 3411-3415.
346. Russo J., Russo I.H., Rogers A.E. et al. Pathology of tumours in laboratory animals. Tumours of the rat. Tumours of the mammary gland // IARC Sci Publ. - 1990. - Vol. 99. - P. 47-48.
347. Russo I.H., Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies // Environ Health Perspect. - 1996. - Vol. 104, № 9. - P. 938-967.
348. Kubatka P., Ahlersova E., Ahlers I. et al. Variability of mammary carcinogenesis induction in female Sprague-Dawley and Wistar:Han rats: the effect of season and age // Physiol Res. - 2002. – Vol. 51, № 6. - P. 633-640.
349. Ушморов А.Г. Оценка действия противоопухолевых препаратов на сформировавшиеся опухоли в эксперименте // Эксперим. онкол. – 1989. – Т.1, № 6. – С. 72–73.
350. Архипов С.А., Юнкер В.М., Грунтенко Е.В. Ингибирующее влияние трансплантированной опухоли на развитие метастазов в легких у мышей // Вопр. онкол. - 1982. - Т. 28, № 11. - С. 44-48.
351. Турусов В.С., Парфенов Ю.Д. Методы выявления и регламентация химических канцерогенов // Москва: Медицина, 1986. - 152 с.
352. Пентюк О.О., Ільченко О.В., Шевчук С.В. та ін. Визначення концентрації гомоцистеїну в біологічних рідинах методом високоефективної рідинної хроматографії // Медична хімія. - 2001. - Т.3, №3.- С. 61-68.
353. Frantzen F., Faaren A.L., Alfheim I., Nordhei A.K. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum // Clin Chem. - 1998. - Vol. 44, № 2. - P. 311-316.
354. Zighetti M.L., Chantarangkul V., Tripodi A. et al. Determination of total homocysteine in plasma: comparison of the Abbott IMx immunoassay with high performance liquid chromatography // Haematologica. - 2002. - Vol. 87, № 1. - P. 89-94.
355. Blin N., Stafford D.W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes // Nucleic Acids Res. – 1976. - Vol. 3, № 9. - P. 2303-2308.
356. Pogribny, I.P., Yi, P., James, S.J. A sensitive new method for rapid detection of abnormal methylation patterns in global DNA and within CpG islands // Biochem Biophys Res Commun. – 1999. - Vol. 262, № 3. - P. 624–628.
357. Pogribny I.P., James S.J., Jernigan S. et al. Genomic hypomethylation is specific for preneoplastic liver in folate/methyl deficient rats and does not occur in non-target tissues // Mutat Res. – 2004. - Vol. 548, №1-2. - P. 53-59.
358. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. – Киев:МОРИОН, 2002. – 640 с.
359. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Ленинград: Медицина, 1978. – 296 с.
360. Попова Н.А. Модели экспериментальной онкологии// Соровский образовательный журнал. – 2000. – Том 6, № 8. – С. 33-38.
361. Lorusso V., Manzione L., Silvestris N. Role of liposomal anthracyclines in breast cancer // Ann Oncol. – 2007. – Vol. 18, № 6. - Р. 70-73.
362. Luqmani Y.A**.** Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy // Med Princ Pract. – 2005. – Vol. 14, № 1. - Р. 35 - 48.
363. Chekhun V.F., Kulik G.I., Yurchenko O.V. et al*.* Role of DNA hypomethylation in the development of the resistance to doxorubicin in human MCF-7 breast adenocarcinoma cells//Cancer Lett. – 2006. – Vol. 231, № 1. - Р. 87-93.
364. Chekhun V.F., Lukyanova N.Y., Kovalchuk O. et al**.** Epigenetic profiling of multidrug-resistant human MCF-7 breast adenocarcinoma cells reveals novel hyper- and hypomethylated targets//Mol Cancer Ther. – 2007. – Vol. 6, № 3. – Р. 1089-1098.
365. Carmel R., Green R., Rosenblatt D.S., Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine // Hematology. – 2003. – P. 62-81.
366. Baik H.W., Russel R.M. Vitamin B12 deficiency in the elderly // Annu Rev Nutr. – 1999. – Vol. 19. – P. 357-377.
367. Strassburg A., Krems C., Luhrmann P.M., Hartmann B., Neuhauser-Berthold M. Effect of age on plasma homocysteine concentrations in young and elderly subjects considering serum vitamin concentrations and different lifestyle factors // Int J Vitam Nutr Res. – 2004. - Vol. 74, №2. - P. 129-136.
368. De Bree A., Verschuren W., Kromhout D. et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determsnes the risk of coronary heard disease // Pharmacol Rev. - 2002. - Vol. 54, №4. - P. 599-618.
369. Hellebrekers D.M., Griffioen A.W., van Engeland M. Dual targeting of epigenetic therapy in cancer // Biochim Biophys Acta. – 2007. – Vol. 1775, № 1. - P. 76-91.
370. Jiang Y., Sun T., Xiong J., Cao J. et al. Hyperhomocysteinemia-mediated DNA hypomethylation and its potential epigenetic role in rats //Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). - 2007. – Vol. 39, № 9. – Р. 657-667.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>