

## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИАНОКОБАЛАМИНА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

А. А. Глухов, А. А. Андреев, А. Ю. Лаптиёва, А. П. Остроушко

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко*

Поступила в редакцию: 11.09.2020г.

**Аннотация.** Витаминные препараты достаточно широко используются в клинической практике при патологии органов пищеварения, в том числе, и при заболеваниях печени и кишечника. Наиболее важное место в комплексной терапии патологии пищеварительной системы занимают витамины группы В. В частности, цианокобаламин является «классическим гепатопротектором», оказывающим гемопоэтическое, гемостатическое, противоанемическое, обезболивающее и метаболическое действия. Большинство механизмов его воздействия реализуется за счет участия в процессах синтеза нуклеиновых кислот, обмене гомоцистеина, репликации и развитии клеток. Метилкобаламин – одна из активных коферментных форм, принимающих участие в метаболических реакциях, проходящих с образованием энергии, необходимой клеткам организма при обмене жиров и углеводов. Данная форма также необходима для синтеза ДНК при делении клеток, оказывает стимулирующее действие на быстро пролиферирующие клетки. Основная роль метилкобаламина в синтезе ДНК заключается в его участии в процессах метилирования. Многие генетические процессы в клетке, такие как репликация, транскрипция, репарация ДНК находятся под контролем метилирования, также осуществляемого при участии цианокобаламина, которое обеспечивает регуляцию активности генов, может являться основной детерминантой эпигенетической наследственности, а также определять уровень экспрессии генов клетки. Доказано влияние процессов метилирования ДНК на пролиферацию клеток печени, которое проявляется выраженным регенерирующим эффектом в отношении гепатоцитов. Таким образом, цианокобаламин не только улучшает обменные и восстановительные процессы в печени, но и стимулирует белковосинтетическую функцию гепатоцитов на уровне ДНК.

Применение препаратов в состав которых входит цианокобаламин приводит к устранению гипоксии, сопровождается повышением резистентности гепатоцитов, ускорением регенераторных процессов в паренхиме печени и улучшением ее детоксикационной функции. Метилкобаламин необходим для полноценного функционирования фолатного цикла, синтеза метионина из гомоцистеина, метилирования ДНК, что является обоснованием применения в комплексной терапии заболеваний печени препаратов, содержащих витамин В<sub>12</sub>.

**Ключевые слова:** цианокобаламин, метилирование ДНК, метионинсинтазная реакция, патология печени, пролиферация гепатоцитов

Витаминные препараты достаточно широко используются в клинической практике при патологии органов пищеварения, в том числе, и при заболеваниях печени и кишечника [1]. Витамины, входящие в состав лекарственных средств, не только восполняют недостаток нутриентов, но и повышают адаптационно-компенсаторные возможности организма, способствуют предупреждению перекисного окисления липидов [1]. Наиболее важное место в комплексной терапии

патологии пищеварительной системы занимают витамины группы В, обладающие общеукрепляющим, регенераторным и активизирующим клеточный метаболизм действиями [1, 2]. В терапии патологии печени витамины В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> используют уже более 80 лет, однако именно витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) – является «классическим гепатопротектором» [3]. Биологическая роль цианокобаламина многообразна и изучена достаточно подробно [1, 3, 4]. Витамин В<sub>12</sub> участвует в процессах синтеза нуклеиновых кислот, репликации и роста клеток, способствует повышению регене-

раторных возможностей тканей, регулирует активацию свертывающей системы крови, оказывает гемопоэтическое, обезболивающее и метаболическое действия. Но наиболее важными его функциями считается участие в обмене гомоцистеина и синтезе метионина, стимуляции процессов метилирования [5-10].

Цианокобаламин попадает в организм человека алиментарным путем с продуктами животного происхождения [1]. При поступлении витамин В<sub>12</sub> связывается с внутренним фактором Касла, обеспечивающим защиту от распада под действием микробиоты кишечника, и его всасывание происходит практически на всем протяжении тонкого кишечника [3]. Попадая в кровоток, витамин В<sub>12</sub> связывается с одним из транспортных белков (транскобаламином II), который доставляет его к гемопоэтическим клеткам костного мозга и в печень, а внутренний фактор Касла остается в просвете кишечника [2, 3, 11]. Цианокобаламин, используется тканями только после его преобразования в печени в коферментные активные формы: метилкобаламин, принимающий активное участие в процессе метилирования ДНК, и дезоксиаденозилкобаламин, участвующий в образовании жирных кислот [3, 9, 11, 12].

Метилкобаламин – одна из активных коферментных форм, принимающих участие в метаболических реакциях, проходящих с образованием энергии, необходимой клеткам организма при обмене жиров и углеводов [1, 8]. Данная форма также необходима для синтеза ДНК при делении клеток, оказывает стимулирующее действие на быстро пролиферирующие клетки [1, 8]. Основная роль метилкобаламина в синтезе ДНК заключается в его участии в процессах метилирования, начальным этапом которого является реакция реметилирования гомоцистеина в метионин [13, 14]. Гомоцистеин является промежуточным продуктом трансметилирования и его высокая концентрация подавляет трансляцию, транскрипцию и ферментативную активность основных ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы и глутатион пероксидазы [15, 16]. Также существует альтернативный путь биотрансформации гомоцистеина в организме человека – транссульфурирование с участием фермента цистатионин-бета-синтазы [17-19]. Результатом реакции транссульфурирования является образование цистеина – аминокислоты участвующей в процессах детоксикации и оказывающей антиоксидантное действие [17]. Реметилирование гомоцистеина осуществляется путем

метионинсинтазной реакции – образования метионинсинтазы и переноса метильных групп на гомоцистеин с образованием метионина [10, 13, 15, 20]. Метионинсинтаза представляет собой кобаламинзависимый фермент, витамин В<sub>12</sub> в данном случае является кофактором и, случае его дефицита, реакция реметилирования замедляется или останавливается, при этом в крови наблюдается повышение содержания гомоцистеина [15]. Важную роль в процессе синтеза метионина также играют метилтетрагидрофолатредуктаза – фермент, принимающий участие в образовании метилтетрагидрофолата из метилтетрагидрофолата; метионинсинтаза-редуктаза - способствующая восстановлению кофактора метионинсинтазы кобаламина I из окисленной формы кобаламина II [20]. В качестве донора метильной группы в данной реакции выступает метилтетрагидрофолат [21]. В результате действия метионинсинтазы происходит перенос донорских метильных групп на гомоцистеин и образование метионина [20]. Описанный путь реметилирования является основным, наиболее часто встречается в клетках печени [21]. Небольшое количество гомоцистеина может метионил-тРНК-синтазой превращаться в тиолактон, что предотвращает включение гомоцистеина вместо метионина в состав аминоксил-тРНК и его участие в трансляции [20].

Получающийся из гомоцистеина метионин преобразуется в S-аденозилметионин (SAM), основной функцией которого и является участие в реакциях трансметилирования [22, 23]. S-аденозилметионин – основная молекула-источник метильной группы для реакций метилирования ДНК [13].

В клетках млекопитающих содержится три активных ДНК-метилтрансферазы: DNMT1, DNMT3a и DNMT3b, которые катализируют перенос метильной группы с S-аденозилметионина на атом С5 основания цитозина [1, 13, 24]. Следует обратить внимание, что метилирование ДНК не изменяет структуру кодируемого белка, но может оказывать влияние на экспрессию генов [25]. Метилирование ДНК и модификация гистонов определяет динамику состояния хроматина и оказывает влияние на его структуру [13]. Таким образом, метилирование/деметилирование ДНК совместно с метилированием гистонов – один из основных механизмов, регулирующих активность генов, который может являться основной детерминантой эпигенетической наследственности, а также определять набор «спящих» и активных генов клетки [25].

Процесс метилирования ДНК заключается в добавлении метильной группы к цитозину в положении С5 образованием 5-метилцитозина в пределах CpG (цитозин/гуанин) пары, при этом наблюдаются изменения в ряде характеристик ДНК: увеличение шага спирали ДНК и увеличение ее гидрофобности [25]. Данный процесс играет ключевую роль в эффективности взаимодействия белков с соответствующими участками (островками) ДНК. В норме эти островки сохраняются, как правило, в неметилированном состоянии и являются мишенями для белков, которые связываются с неметилированными CpG и инициируют транскрипцию гена [26]. Влияние метилирования на транскрипцию может осуществляться следующими путями: непосредственно через изменение эффективности связывания позитивных и негативных факторов транскрипции, или опосредованно через формирование участков хромосом, неактивных в отношении процесса транскрипции [27, 28]. Предполагается, что процесс метилирования осуществляется в первые минуты после репликации ДНК, т.е. пострепликативно и метилируются здесь те гены, работа которых была необходима клетке на предыдущей стадии дифференцировки [27, 28]. Наименьшая суммарная активность метилаз – в G1 фазе клеточного цикла, увеличивается к S-фазе и опять падает в G2 [29, 30]. Кроме того, существует поддерживающее метилирование, которое осуществляющиеся при полуконсервативной репликации. Данный процесс обеспечивает узнавание полуметилированных CpG – динуклеотидов во время репликации или сразу после нее и метилирование основания цитозина в дочерней цепи [31]. Многие генетические процессы в клетке, такие как репликация, транскрипция, репарация ДНК находятся под контролем метилирования ДНК, кроме того, данная реакция является одним из механизмов дифференцировки клеток и тканей [32].

Также можно отметить значительное влияние метилирования ДНК на структуру хроматина [32]. Известно, что хроматин существует в двух основных состояниях: деконденсированном (эухроматин, который содержит основную массу активно экспрессирующихся генов) и конденсированном (гетерохроматин, который содержит незначительное количество генов, представлен в основном повторяющимися последовательностями) [14, 32]. Метилирование ДНК участвует в изменении структуры хроматина приводит к отсутствию экспрессии генов при наличии их структурных нару-

шений [33]. Было сделано обоснованное предположение, что именно неметилированные цепочки ДНК наиболее подвержены мутагенезу, что, в свою очередь, приводит к перерождению клеток в раковые [32].

Несмотря на то, что в большинстве случаев метилирование ДНК приводит к повышению содержания в клетке гетерохроматина, экспериментально доказано, что увеличение содержания 5-метилцитозина в ДНК приводит к уменьшению площади плотного примембранного хроматина в регенерирующей печени, следовательно, происходит декомпактизация, разрыхление хроматина, он становится более активным [14]. Активация хроматина в ядрах клеток-мишеней в ДНК наблюдается под действием высоких доз витамина В<sub>12</sub>, также экспериментально подтвержден путь прямого метилирования ДНК при участии метилкобаламина [14]. В опытах на лабораторных животных Бригса, Стэкола и др. было показано, что добавленный к дефицитному по метионину рациону витамин В<sub>12</sub> приводил к восстановлению содержания аминокислоты в организме [32]. Обогащение рациона лабораторных животных витамином В<sub>12</sub> ведет к резкому повышению синтеза метильных групп метионина в гомогенатах печени, не только в том случае, когда рационы дефицитны по метионину, но и когда содержание метионина достаточно [34]. Полученные данные доказывают влияние цианокобаламина на процессы метилирования ДНК и пролиферативную активность клеток [35, 36].

Дефицит витамина В<sub>12</sub>, как правило, приводит к развитию частичной или вторичной недостаточности фолатов, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, нарушению синтеза нуклеиновых кислот и белка, следствием чего является торможение роста и деления клеток, особенно в быстропролиферирующих тканях: костный мозг, эпителий кишечника и печень [37]. Экспериментально доказано, что дотации витамина В<sub>12</sub> имеют отчетливый гепатопротекторный эффект: наблюдается снижение уровня аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, отмечается ингибирование образования коллагеновых фибрилл при химическом повреждении печени [3].

Цианокобаламин входит в состав многих гепатопротекторов, которые включены в схемы комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы и сочетанной патологии. Целью применения таких препаратов является предотвращение повреждения гепатоцитов, восстановлении их структуры и функции после повреждений. Из-

вестно, что именно SAM, предшественником которого является метионин, играет роль главного метилирующего вещества в печени [36, 38, 39].

При заболеваниях печени истощаются энергетические запасы клеток, что снижает способность синтезировать жизненно необходимые компоненты мембран. Это создает необходимость для активации синтеза эндогенных фосфолипидов. Постоянному обновлению фосфолипидов в организме способствует их циклический биосинтез, включающий несколько этапов (фосфатидилсерин → фосфатидилэтаноламин → фосфатидилхолин). Для синтеза *de novo* необходимым также является наличие незаменимой аминокислоты метионина, которая принимает участие в метилировании фосфатидилэтаноламина (за счет наличия подвижной метильной группы), а для образования метионина необходимым является метилкобаламин [7, 18, 23]. Кроме того, метионин стимулирует пролиферацию гепатоцитов, что проявляется выраженным регенерирующим эффектом в отношении клеток печени [18, 19, 40]

Таким образом, витамин В<sub>12</sub> не только улучшает обменные и восстановительные процессы в печени, он стимулирует белковосинтетическую функцию печени на уровне ДНК. Применение препаратов в состав которых входит цианокобаламин приводит к устранению гипоксии, сопровождается повышением резистентности гепатоцитов, ускорением регенераторных процессов в паренхиме печени и улучшением ее детоксикационной функции [1]. Метилкобаламин необходим для полноценного функционирования фолатного цикла, синтеза метионина из гомоцистеина, метилирования ДНК, что является обоснованием применения в комплексной терапии заболеваний печени препаратов, содержащих витамин В<sub>12</sub>.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шендрик Л.М., Васильева И.А., Коваленко А.Н., Чалый Н.В. // Гастроэнтерология. 2017. Т. 51, № 1. С. 73-78.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С., Назаренко О.А., Рудаков К.В. // Трудный пациент. 2009. Т. 7, № 12. С. 35-38.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лисицына Е.Ю. // Земский врач. 2011. № 4. С. 23-28.
4. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. // Медицинский совет. 2014. № 18. С. 72-77.
5. Остякова М.Е., Малкова Н.Н., Ирхина В.К., Голайдо Н.С. // Дальневосточный аграрный вестник. 2017. Т. 4, № 44. С. 141-146.
6. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. // Клиницист. 2015. № 1. С. 18-23.
7. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. // РМЖ. 2016. Т. 24, № 7. С. 429-433.
8. Новикова В.П., Алешина Е.И., Насыров Р.А., Гурьева В.А., Махрова И.А., Мельникова И.Ю., Литвиненко Л.А., Данилова Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2018.
9. Маклецова С.А. // Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. Т. 1, № 24. С. 80-87.
10. Берестяная А.Н. // Успехи современной биологии. 2014. Т. 134, № 4. С. 363-376.
11. Махмудова А.А. // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 4-7. С. 1041-1044.
12. Марахова А.И., Смагулова Д.К., Станишевская И.Е. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 12. С. 104-107.
13. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Ковражкина Е.А. // Российский журнал боли. 2017. Т. 2, С. 24-31.
14. Кляшева Р.И. Дис. док. биол. наук. Рязань, 1996.
15. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Ковражкина Е.А. // Российский журнал боли. 2017. Т. 4, № 53. С. 62-73.
16. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Ребриков Д.В., Турчанинова М.А., Коткина Т.И., Болвачева А.В., Деев А.Д., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9, № 4. С. 49-58.
17. Липницкая Е.А., Полунина Е.А., Кузьмичев Б.Ю., Аджанян М.С. Гомоцистеин и кардиоваскулярная патология. Москва, 2017.
18. Жлоба А.А., Маевская Е.Г. // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2009. Т. 4, № 1. С. 22-23.
19. Сорокин Ю.Н., Черникова И.В., Сорокина Е.Ю. // Университетская клиника. 2017. Т. 13, № 1. С. 75-79.
20. Медведев Д.В., Звягина В.И. // Кардиологический вестник. 2017. Т. 12, № 1. С. 52-57.
21. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. // РМЖ. 2009. Т. 17, № 4. С. 224-227.
22. Суханова Д. С. // Вестник Рос. Академии мед. Наук. 2012. № 3. С. 23-28.
23. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 619-624.
24. Сахибгараева Л.Ф., Марахова А.И., Смагулова Д.К., Станишевская И.Е. // Разработка и

регистрация лекарственных средств. 2015. № 3. С. 104-107.

25. Гербек Ю.Э., Хантемирова С.Р. // Природа. 2014. Т. 12, № 1192. С. 30-36.

26. Корокин М.В., Полонская К.В., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б., Покровская Т.Г., Якушев В.И., Корокина Л.В., Цепелев В.Ю. // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. Т. 5, № 110. С. 43-48.

27. Козлов В.А. // Медицинская иммунология. 2018. Т. 10, № 4-5. С. 307-318.

28. Пендина А.А., Гринкевич В.В., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. // Экологическая генетика. 2004. Т. 2, № 1. С. 27-37.

29. Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Борисенок О.А., Коршак Т.А. // Медицинские новости. 2019. № 8. С. 13-18.

30. Дьяченко О.В., Тарлачков С.В., Маринич Д.В., Шевчук Т.В., Бурьянов Я.И. // Биохимия. 2014. Т. 79, № 2. С. 115-127.

31. Стаховская Л.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Т. 9, № 4. С. 101-105.

32. Грин И.Р., Петрова Д.В., Жарков Д.О. // Гены и Клетки. 2016. Т. 11, № 2. С. 53-60.

33. Лаптиёва А.Ю., Андреев А.А. // Молодежный инновационный вестник. 2019. Т. 8, № 2. С. 32-34.

34. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 4. С. 122-129.

35. Громова О.А., Торшин И.Ю., Филимонова М.В., Сорокина М.А. // Терапия. 2018. № 4. С. 108-120.

36. Laptiyova A.Yu., Andreev A.A., Glukhov A.A., Atiakshin D.A., Ostroushko A.P., Boyev S.N., Nikishina T.G., Mikulich E.V., Koshelev P.I., Andreeva E.A. // International Journal of Biomedicine. 2020. Т. 10. № 3. С. 257-261.

37. Быковченко И. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2013. № 10. С. 42-45.

38. Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Философова М.С., Громова О.А., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Белоусов Ю.Б. // Качественная клиническая практика. 2011. № 1. С. 72-84.

39. Михеева О.М., Ли Е.Д., Селеванова Г.Б., Кузнецов О.О., Ефремов Л.И. // Клиническая геронтология. 2010. Т. 16, № 1-2. С. 39-47.

40. Загайко А.Л., Брюханова Т.А. // Украинский биофармацевтический журнал. 2015. Т. 3, № 38. С. 4-10.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко*

*Глухов А. А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии.*

*E-mail: glukhov-vrn@yandex.ru*

*Андреев А. А., д.м.н., проф. кафедры общей хирургии*

*E-mail: sugery@mail.ru*

*Лаптиёва А. Ю., аспирант кафедры общей хирургии*

*E-mail: laptievaa@mail.ru*

*\*Остроушко А. П., к.м.н., доцент кафедры общей хирургии*

*E-mail: antonostroushko@yandex.ru*

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University*

*Glukhov A. A., M.D., DSci., Professor, head of the*

*Department of General Surgery*

*E-mail: glukhov-vrn@yandex.ru*

*Andreev A. A., M.D., DSci., Professor of the*

*Department of General Surgery*

*E-mail: sugery@mail.ru*

*Laptiyova A. Y., post-graduate student of the*

*Department of General Surgery*

*E-mail: laptievaa@mail.ru*

*\* Ostroushko A. P., PhD, associate Professor of the*

*Department of General Surgery*

*E-mail: antonostroushko@yandex.ru*

## BASIC MECHANISMS OF CYANOCOBALAMIN THERAPEUTIC ACTION IN LIVER PATHOLOGY

A. A. Glukhov, A. A. Andreev, A. Yu. Laptiyova, A. P. Ostroushko

*N. N. Burdenko Voronezh state medical University*

**Abstract.** Vitamin preparations are widely used in clinical practice in diseases of the digestive system, including diseases of the liver and intestines. The most important place in the complex therapy of diseases of the digestive system is occupied by B vitamins. Cyanocobalamin is a "classical hepatoprotector" having hematopoietic, hemostatic, antianemic, analgesic and metabolic effects. Most of the mechanisms of its action are implemented through participation in the processes of nucleic acid synthesis, homocysteine metabolism, replication and cell development. Methylcobalamin is one of the active coenzyme forms involved in metabolic reactions that produce the energy needed by the body's cells during the exchange of fats and carbohydrates. This form is also necessary for DNA synthesis during cell division and has a stimulating effect on rapidly proliferating cells. The main role of methylcobalamin in DNA synthesis is its participation in methylation processes. A great number of genetic processes in the cell, such as replication, transcription, and DNA repair, are under the control of methylation, the process carrying out with the participation of cyanocobalamin. Methylation provides gene activity, can be the main determinant of epigenetic heredity, and also determines the level of cell gene expression. It has been proven that DNA methylation processes have an impact on the proliferation of liver cells, which is manifested by a pronounced regenerative effect on hepatocytes. Thus, cyanocobalamin does not only improve metabolic and regenerative processes in the liver, but also stimulates the protein-synthetic function of the liver at the DNA level.

The use of drugs that include cyanocobalamin leads to the elimination of hypoxia, is accompanied by an increase in hepatocyte resistance, acceleration of regenerative processes in the liver parenchyma and improvement of its detoxification function. Methylcobalamin is necessary for the full functioning of the folate cycle, the synthesis of methionine from homocysteine, and DNA methylation, which justifies the use of drugs containing vitamin B<sub>12</sub> in the complex therapy of liver diseases.

**Keywords:** cyanocobalamin, DNA methylation, methionine synthase reaction, liver pathology, hepatocyte proliferation

### REFERENCES:

1. Shendrik L.M., Vasil'eva I.A., Kovalenko A.N., Chalyi N.V. *Gastroenterology*. 2017, Vol. 51, No 1. pp. 73-78.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yurgel' I.S., Nazarenko O.A., Rudakov K.V. *Difficult patient*. 2009, Vol. 7, No 12, pp 35-38.
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lisitsyna E.Yu. *Zemsky vrach*. 2011, No 4, pp. 23-28.
4. Morozova T.E., Durnetsova O.S. *Medical Council*. 2014, No 18, pp. 72-77.
5. Ostyakova M.E., Malkova N.N., Irkhina V.K., Golaido N.S. *Eastern agrarian Bulletin*. 2017, Vol. 4, No 44, pp. 141-146.
6. Kamchatnov P.R., Damulin I.V. *Clinician*. 2015, No 1, pp. 18-23.
7. Emel'yanova A.Yu., Zinov'eva O.E. *Rmzh*. 2016, Vol. 24, No 7, pp. 429-433.
8. Novikova V.P., Aleshina E.I., Nasyrov R.A., Gur'eva V.A., Makhrova I.A., Mel'nikova I.Yu., Litvinenko L.A., Danilova L.A. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u detei. Uchebnoe posobie dlya vrachei*. Sankt-Peterburg, 2018.
9. Makletsova S.A. *Gynecology, obstetrics, infertile marriage*. 2015, Vol. 1, No. 24, pp. 80-87.
10. Berestyanaya A.N. *Advances in modern biology*. 2014, Vol. 134, No. 4, pp. 363-376.
11. Makhmudova A.A. *International student scientific Bulletin*. 2018, No. 4-7, pp. 1041-1044.
12. Marakhova A.I., Smagulova D.K., Stanishevskaya I.E. *Development and registration of medicines*. 2015, No. 12, pp. 104-107.
13. Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Kovrazhkina E.A. *Russian journal of pain*. 2017, Vol. 2, pp. 24-31.
14. Klyasheva R.I. *Dis. Doc. Biol. Sciences*. Ryazan, 1996.
15. Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Kovrazhkina E.A. *Russian journal of pain*. 2017, Vol. 4, No. 53, pp. 62-73.
16. Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Rebrikov D.V., Turchaninova M.A., Kotkina T.I., Bolvacheva

A.V., Deev A.D., Dobrovolskii A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P. cardiovascular therapy and prevention. 2010, Vol. 9, No. 4, pp. 49-58.

17. Lipnitskaya E.A., Polunina E.A., Kuz'michev B.Yu., Adzhanyan M.S. Homocysteine and cardiovascular pathology. M., 2017.

18. Zhloba A.A., Maevskaia E.G. Health - the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2009, Vol. 4, No. 1, pp. 22-23.

19. Sorokin Yu.N., Chernikova I.V., Sorokina E.Yu. University clinic. 2017, Vol. 13, No. 1, pp. 75-79.

20. Medvedev D.V., Zvyagina V.I. Cardiological Bulletin. 2017, Vol. 12, No. 1, pp. 52-57.

21. Miroshnichenko I.I., Ptitsina S.N., Kuznetsova N.N., Kalmykov Yu.M. Rmzh. 2009, Vol.17, No. 4, pp. 224-227.

22. Sukhanova D. S. Vestnik ROS. Academy of med. Sciences'. 2012, No. 3, pp. 23-28.

23. Skvortsov Yu.I., Korol'kova A.S. Saratov scientific and medical journal. 2011, Vol. 7, No. 3, pp. 619-624.

24. Sakhibgaraeva L.F., Marakhova A.I., Smagulova D.K., Stanishevskaya I.E. Development and registration of medicines. 2015, No. 3, pp. 104-107.

25. Gerbek Yu.E., Khantemirova S.R. Nature. 2014, Vol. 12, No. 1192, pp. 30-36.

26. Korokin M.V., Polonskaya K.V., Pokrovskii M.V., Artyushkova E.B., Pokrovskaya T.G., Yakushev V.I., Korokina L.V., Tsepelev V.Yu. Kuban scientific medical Bulletin. 2009, Vol. 5, No. 110, pp. 43-48.

27. Kozlov V.A. Medical immunology. 2018, Vol. 10, No. 4-5, pp. 307-318.

28. Pendina A.A., Grinkevich V.V., Kuznetsova T.V., Baranov B.C. Ecological genetics. 2004, Vol. 2, No. 1, pp. 27-37.

29. Vdovichenko V.P., Bronskaya G.M., Borisenok O.A., Korshak T.A. Medical news. 2019, No. 8, pp. 13-18.

30. D'yachenko O.V., Tarlachkov S.V., Marinich D.V., Shevchuk T.V., Bur'yanov Ya.I. Biochemistry. 2014, Vol. 79, No. 2, pp. 115-127

31. Stakhovskaya L.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Filimonova M.V. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 101-105.

32. Grin I.R., Petrova D.V., Zharkov D.O. Redaktirovanie epigeneticheskikh modifikatsii DNK [Editing of epigenetic modifications of DNA] // Geny i Kletki. 2016. T. 11, № 2. С. 53-60.

33. Laptieva A.Yu., Andreev A.A. Youth innovation Bulletin. 2019, Vol. 8, No. 2, pp. 32-34.

34. Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shul'pekova Yu.O., Andreev E.A. Therapeutic archive. 2019, Vol. 91, No. 4, pp. 122-129.

35. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Filimonova M.V., Sorokina M.A. Therapy. 2018, No. 4, pp. 108-120.

36. Laptiyova A.Yu., Andreev A.A., Glukhov A.A., Atiakshin D.A., Ostroushko A.P., Boyev S.N., Nikishina T.G., Mikulich E.V., Koshelev P.I., Andreeva E.A. International Journal of Biomedicine. 2020, Vol. 10, No 3, pp. 257-261.

37. Bykovchenko I. Remedium. Magazine about the Russian market of medicines and medical equipment. 2013, No. 10, pp. 42-45.

38. Yudina N.V., Egorova E.Yu., Filosofova M.S., Gromova O.A., Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V., Belousov Yu.B. Qualitative clinical practice. 2011, No. 1, pp. 72-84.

39. Mikheeva O.M., Li E.D., Selevanova G.B., Kuznetsov O.O., Efremov L.I. Clinical gerontology. 2010, Vol. 16, No. 1-2, pp. 39-47.

40. Zagaiko A.L., Bryukhanova T.A. Ukrainian biopharmaceutical journal. 2015, Vol. 3, No. 38, pp. 4-10.