

**ИНДЕКС МЕТИЛИРОВАНИЯ  
КАК МАРКЕР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА  
СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОГО КЛАССА В ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДАХ СПОРТА  
(НА ПРИМЕРЕ БИАТЛОНА)**

**Е.В. ФЕДОТОВА, М.А. ДИКУНЕЦ,  
Г.А. ДУДКО, Э.Д. ВИРЮС,  
ФГБУ ФНЦ ВНИИФК, г. Москва**

**Аннотация**

*Цель исследования: изучение динамики предшественников гомоцистеина S-аденозилметионина (SAM) и S-аденозилгомоцистеина (SAH), а также индекса метилирования (SAM/SAH) у спортсменов высокого класса в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости (на примере биатлона) на этапах подготовительного периода годичного макроцикла как биомаркеров снижения функции сердечно-сосудистой системы. Материалы и методы исследования: участники исследования – биатлонисты высокого класса (n = 23). Количественное определение предшественников гомоцистеина в плазме выполняли на жидкостном хроматографе ExionLC, соединённым с масс-спектрометрическим детектором QTrap®6500+ (оба – AB Sciex LLC, США). Результаты исследования: изучены тенденции изменения концентраций SAM, SAH и индекса метилирования в крови биатлонистов высокого класса в ходе и под воздействием тренировочных нагрузок подготовительного периода годичного цикла. На основании SAM/SAH разработана экспериментальная шкала оценки статуса метилирования. Проведена дифференциация этапов подготовительного периода, отличающихся объемом, интенсивностью, направленностью и специфичностью используемых средств подготовки, по частоте встречаемости случаев снижения индекса метилирования. Установлено, что снижение индекса метилирования ассоциируется со смещением направленности тренировочных нагрузок в сторону высокоинтенсивных двигательных режимов.*

**Ключевые слова:** индекс метилирования, S-аденозилметионин, S-аденозилгомоцистеин, биатлон, функциональное состояние, подготовительный период.

**THE METHYLATION INDEX  
AS A MARKER OF THE FUNCTIONAL STATE  
OF THE BODY OF HIGH-CLASS ATHLETES IN CYCLIC SPORTS  
(USING THE EXAMPLE OF BIATHLON)**

**E. V. FEDOTOVA, M. A. DIKUNETS,  
G. A. DUDKO, E. D. VIRYUS,  
VNIIFK, Moscow city**

**Abstract**

*Purpose of the research: to study the dynamics of homocysteine precursors – S-adenosylmethionine (SAM) and S-adenosylhomocysteine (SAH), as well as the methylation index (SAM/SAH) in elite endurance athletes (in the case of biathlon) at the stages of the early season of the annual macrocycle, as biomarkers of decreased cardiovascular function. Materials and methods of research: the study participants are elite biathlon athletes (n = 23). Quantification of homocysteine precursors in plasma was performed by means of ExionLC liquid chromatograph coupled with QTrap®6500+ mass spectrometric detector (both – AB Sciex LLC, USA). Results of the research: the trends in changes of plasma SAM and SAH and the methylation index in elite biathlonists during and influenced by the training loads in the early season of the annual cycle were studied. An experimental scale for evaluating the methylation status based on the SAM/SAH ratio has been developed. The differentiation of the early season stages, varied in volume, intensity, direction and specificity of the preparation aims used, was carried out according to the frequency of cases with a decreased methylation index occurrence. Conclusions: it has been found that a decrease in the methylation index is associated with a shift in the direction of training loads towards high-intensity motor modes.*

**Keywords:** methylation index, S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, biathlon, functional state, early season.



### Введение

Проблема перетренированности и снижения адаптационных возможностей организма спортсменов – одна из серьезнейших и по-прежнему требующих решения в спорте высших достижений и подготовке спортивного резерва. Проявления синдрома перетренированности (СП) тесно связаны со спецификой вида спорта, спортивной дисциплины и преимущественной направленностью тренировочных нагрузок и прежде всего касаются функциональных систем, наиболее задействованных в тренировочном процессе в течение продолжительного времени. В этой связи актуален поиск маркеров, в том числе биохимических, способных: наиболее точно характеризовать картину метаболических сдвигов в преимущественно нагружаемых системах, органах и тканях в ходе реализации программ спортивной подготовки; отражать эффективность приспособительных реакций; на ранней стадии обеспечивать возможность диагностики признаков переутомления; с учетом комплекса этих показателей оперативно корректировать параметры тренировочных нагрузок.

Учитывая специфику нагрузок в циклических видах спорта на выносливость, речь в первую очередь идет об уровне и динамике показателей, являющихся биомаркерами снижения функции сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 2]. В число таких маркеров входит гомоцистеин (*Hcy*), повышенная концентрация которого в плазме рассматривается в медицинской практике в качестве индикатора сердечно-сосудистого риска и связана с проблемами метаболизма [3–5].

Результаты немногочисленных исследований с участием спортсменов продемонстрировали срочную реакцию *Hcy* в ответ на физическую нагрузку [3, 6–9]. В частности, выявлено, что его повышенный уровень в крови спортсменов видов спорта с преимущественным проявлением выносливости [5, 9, 10] отрицательно коррелировал с временем работы [11], а тип, интенсивность и продолжительность физических упражнений оказывали разное влияние на содержание *Hcy* [7]. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение относительно влияния регулярных физических упражнений на содержание и количественную динамику *Hcy* в рамках годичного цикла подготовки при выполнении нагрузок, различающихся интенсивностью, продолжительностью и режимами работы мышц.

В то же время зафиксированное в текущий момент времени повышение концентрации *Hcy* может свидетельствовать о ранее произошедших негативных изменениях функционального состояния ССС и потому не может считаться достоверным предиктором СП, позволяющим не только констатировать наличие проблемы, но и прогнозировать ее появление и оценивать возможные последствия. С этой точки зрения, как показывают результаты недавних исследований [12–14], более перспективными маркерами функционального состояния ССС являются предшественники *Hcy* – *S*-аденозилметионин (*SAM*) и *S*-аденилгомоцистеин (*SAH*).

Возрастающий интерес к данным маркерам определяется тем, что они являются не только предшественниками *Hcy*, но и субстратами, связанными с важной составляющей метаболизма – реакцией метилирования,

отвечающей за широкий спектр биологических функций [15]. Таким образом, *SAM*, *SAH* и их отношение (*SAM/SAH*) рассматриваются в качестве показателей клеточного потенциала метилирования (индекса ёмкости) [16] и маркеров прогнозирования сердечно-сосудистых событий [14].

В этом контексте следует отметить роль *SAM* как универсального донора жизненно важных метильных групп, необходимых для синтеза и модификации различных биомолекул (производство нейромедиаторов, гормональная регуляция, экспрессия ДНК, детоксикация, синтез креатинфосфата). Продукт его метилирования – *SAH* – образуется в результате переноса  $CH_3$ -группы от прекурсора, затем метаболизируется до *Hcy* и выступает ингибитором многих этих реакций. Индекс метилирования (отношение *SAM* к *SAH*), снижающийся в результате уменьшения концентрации *SAM*, увеличения уровня *SAH* или совместного действия обоих факторов, является скрининговым биомаркером выявления потенциально неблагоприятных факторов функционального состояния ССС. Следовательно, адекватное поступление (высокая биодоступность) *SAM*, утилизация *SAH* и их отношение – те ключевые факторы, от которых зависит глобальное метилирование.

Исследований, направленных на изучение влияния высокоинтенсивных физических нагрузок, выполняемых спортсменами в рамках тренировочного процесса, на динамику уровней предшественников *Hcy* и индекса метилирования, ранее не проводилось. Анализ результатов, полученных в исследованиях с участием испытуемых иных популяций, позволяет констатировать, что снижение кардиореспираторной производительности спортсменов при смещении направленности и существенном повышении интенсивности циклических тренировочных нагрузок, характерное для этапов подготовительного периода, может быть связано с накоплением *SAH* и соответствующим снижением индекса метилирования. Учитывая специфику тренировочного процесса в циклических видах спорта на выносливость, обуславливающую функционирование несущих наибольшую нагрузку систем организма спортсменов, целью данного пилотного исследования стало изучение динамики концентраций предшественников *Hcy* (*SAM*, *SAH*) и индекса метилирования у спортсменов высокого класса этой группы видов спорта (на примере биатлона) на этапах подготовительного периода годичного цикла.

### Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ФНЦ ВНИИФК (протокол № 2 от 01 апреля 2021 г.) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. В исследовании приняли участие спортсмены сборной команды РФ по биатлону ( $n = 23$ ), находящиеся на централизованной подготовке (возраст:  $25,29 \pm 3,20$  года; масса тела:  $76,02 \pm 7,60$  кг; длина тела:  $179,5 \pm 6,7$  см; относительное содержание мышечной и жировой массы, соответственно,  $51,58 \pm 1,59$  и  $9,45 \pm 1,45\%$ ; МПК на кг массы тела:  $69,61 \pm 6,65$  мл/мин/кг). Все спортсмены добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании, медицинское вмешательство, использование информации в научных целях и публика-



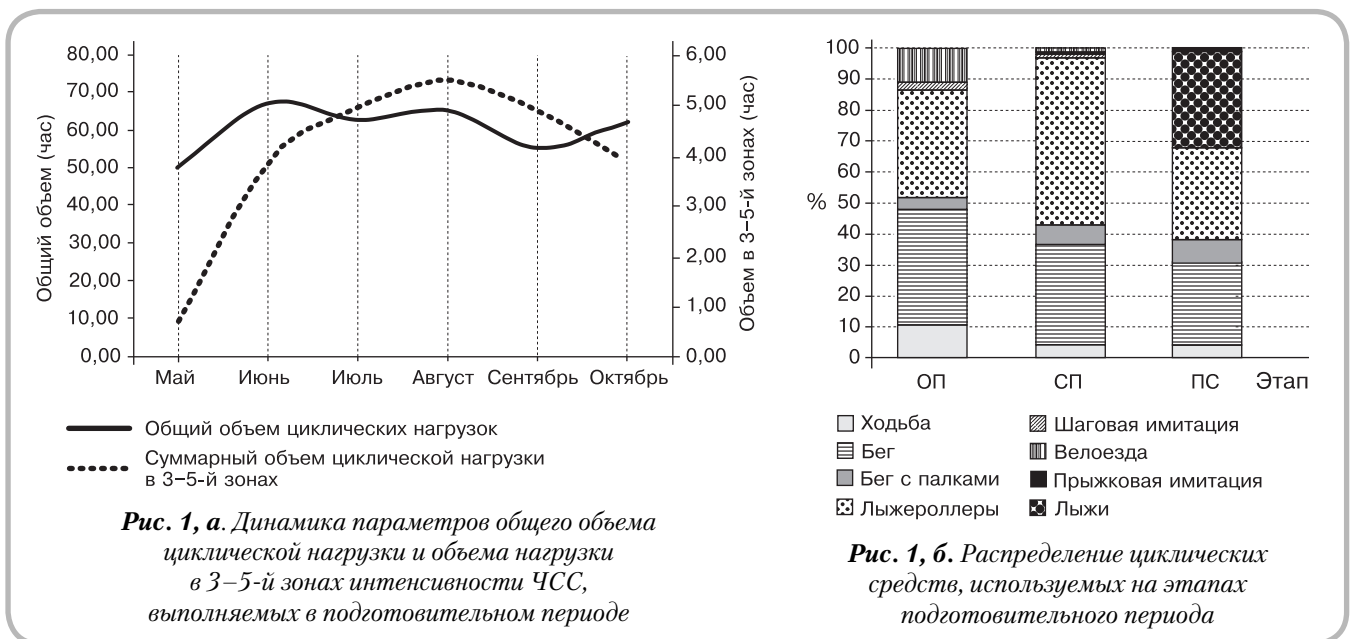
цию результатов при условии соблюдения анонимности. Все испытуемые были здоровы, минимум за 24 ч до проведения обследования им запрещалось выполнение развисяющих нагрузок циклического и силового характера.

Программа биохимического мониторинга включала количественное определение предшественников *Hcy* в образцах плазмы участников исследования, выполняющиеся на жидкостном хроматографе ExionLC (AB Sciex, США), соединенным с масс-спектрометрическим детектором типа «линейная ионная ловушка QTrap® 6500+ с внешним источником ионов для ионизации электрораспылением IonDrive™ Turbo V (AB Sciex LLC, США)» [17]. Биохимический контроль осуществлялся в лабораторных условиях в рамках мероприятий этапного контроля в ходе подготовительного периода годового макроцикла: общеподготовительный (май, июнь), специально-подготовительный (июль – сентябрь) и предсоревновательный этап (октябрь).

Статистический анализ проводился с использованием вычислительных возможностей программного обеспечения Statistica, версия 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). При проведении статистического анализа все параметры были проверены на нормальность распределения с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий индекса метилирования и концентраций *SAM* и *SAH* между этапами подготовительного периода оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) на уровне значимости 0,05. При проведении кластерного анализа использовался алгоритм кластеризации методом *k*-средних.

### Результаты исследования и их обсуждение

Динамика биомаркеров на этапах подготовительного периода анализировалась и оценивалась во взаимосвязи с динамикой параметров выполняемых тренировочных нагрузок (прежде всего циклических) (рис. 1).



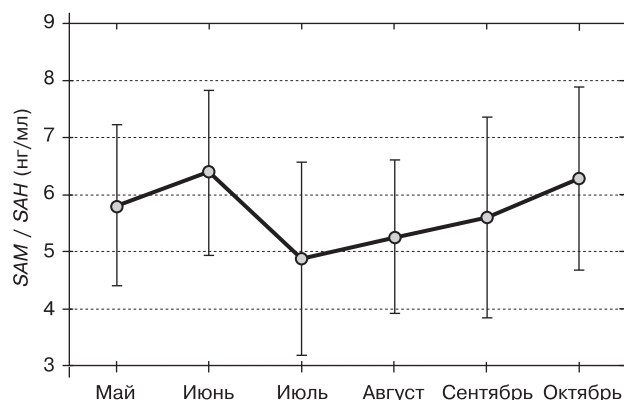
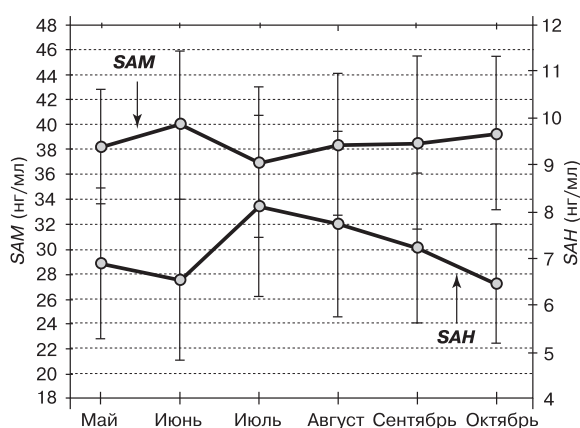
Выявлено, что объем нагрузок умеренно увеличивался на общеподготовительном этапе с последующей волнообразной ежемесячной динамикой в узком диапазоне, тогда как интенсивность нагрузок быстро и существенно возрастала к началу специально-подготовительного периода, на который приходятся пиковые значения объема средней и высокоинтенсивной работы в 3–5-й пульсовых зонах ЧСС. На этот же этап, относительно прочих, приходится наибольший объем скоростно-силовой нагрузки. Что касается подготовительного периода в целом, то здесь наблюдается повышение уровня специфичности и интенсивности нагрузок при поддержании достаточно стабильных параметров объема.

Различия в динамике концентраций *SAM* и *SAH* наглядно отражены на рис. 2, а. При относительной стабильности уровня *SAM* на протяжении подготовительного периода в динамике *SAH* прослеживается выраженный волнообразный характер с пиковым значением, приходящимся на начало специально-подготовительного этапа (июль).

Среднее значение концентрации *SAM* сохраняется в диапазоне  $38,5 \pm 5,8$  нг/мл, что соответствует физиологической норме для здоровых нетренированных индивидов. Достоверных различий между уровнями *SAM*, измеренными в плазме спортсменов в рамках этапов подготовительного периода, не выявлено. В динамике среднегрупповой концентрации *SAH*, напротив, отмечается выраженный волнообразный характер. Максимальный уровень концентрации *SAH* приходится на начало специально-подготовительного этапа (июль) и является достоверно более высоким по сравнению с его содержаниями, измеренными на общеподготовительном и предсоревновательном этапах подготовки ( $p < 0,05$ ). Кроме того, наблюдается снижение концентрации *SAH* при переходе от специально-подготовительного к предсоревновательному этапу (сентябрь – октябрь) на уровне тенденции ( $p > 0,05$ ).

График, демонстрирующий динамику индекса метилирования (рис. 2, б), является практически зеркальным отражением графика динамики *SAH*. В частности,





A

B

**Рис. 2.** Динамика (А) концентраций SAM (нг/мл) и SAH (нг/мл) и (Б) индекса метилирования (SAM/SAH), измеренных в крови биатлонистов высокого класса ( $X_{cp} \pm \sigma; n = 23$ ) в подготовительном периоде годичного цикла

отчетливо прослеживается волна существенного снижения величины показателя в начале специально-подготовительного этапа и его постепенное повышение к предсоревновательному этапу. SAM/SAH в начале специально-подготовительного этапа (июль) достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с общеподготовительным и предсоревновательным этапами, в середине этапа специальной подготовки он достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) значений, рассчитанных в конце общеподготовительного (июнь) и на предсоревновательном этапах (октябрь). Достоверных отличий индекса метилирования в рамках специально-подготовительного этапа не выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, анализ динамики индекса метилирования в сочетании с динамикой основных параметров тренировочной нагрузки позволяет сделать вывод о том, что снижение индекса метилирования ассоциируется со смещением направленности тренировочных нагрузок в сторону высокоинтенсивных двигательных режимов.

Интерес представляет не только динамика изучаемых показателей, но и возможность оценки их уровня. Обобщение результатов исследований данной проблематики, опыта работы и опубликованных данных зарубежных лабораторий, выполняющих анализ SAM и SAH на рутинной основе [18, 19], позволило нам определиться с референтными диапазонами (табл. 1) и предложить экспериментальную шкалу оценки индекса метилирования, использованную в данном пилотном исследовании (табл. 2).

Таблица 1

**Референтные диапазоны SAM, SAH и индекса метилирования**

Маркер	Референтный диапазон	
	нг/мл	нМ/л
SAM	34,4–57,9	86,0–145,0
SAH	3,8–8,5	10,0–22,0
Индекс метилирования	> 4	

Таблица 2

**Экспериментальная шкала оценки статуса метилирования**

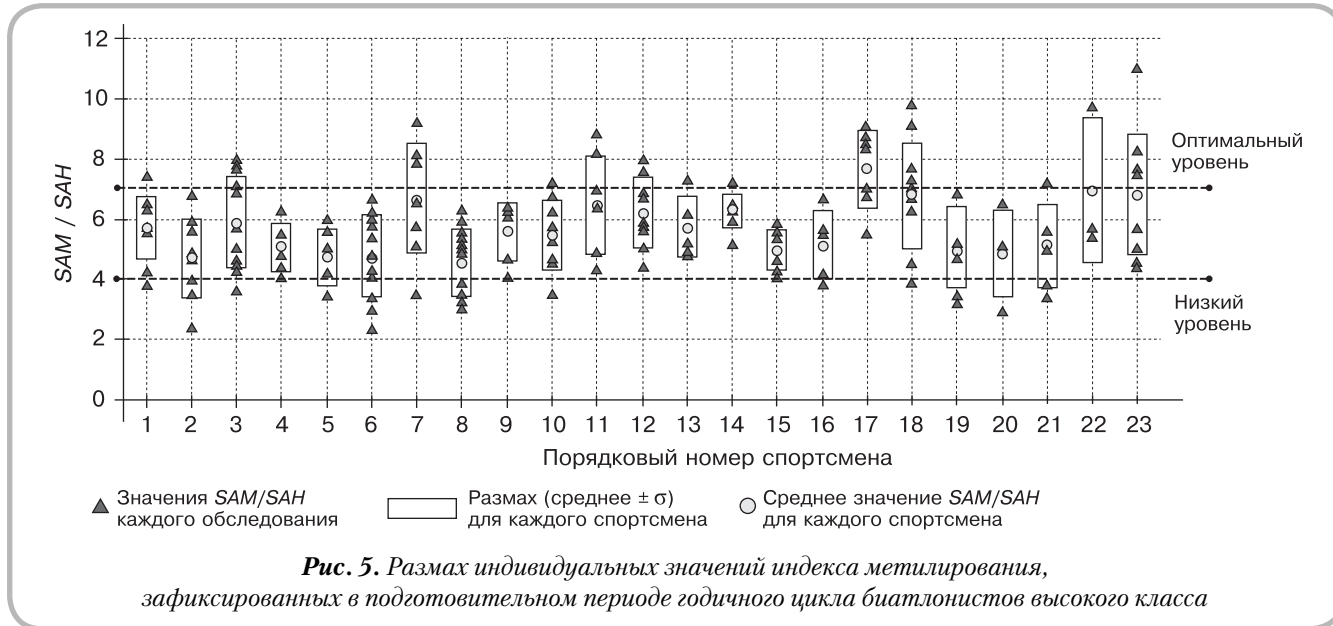
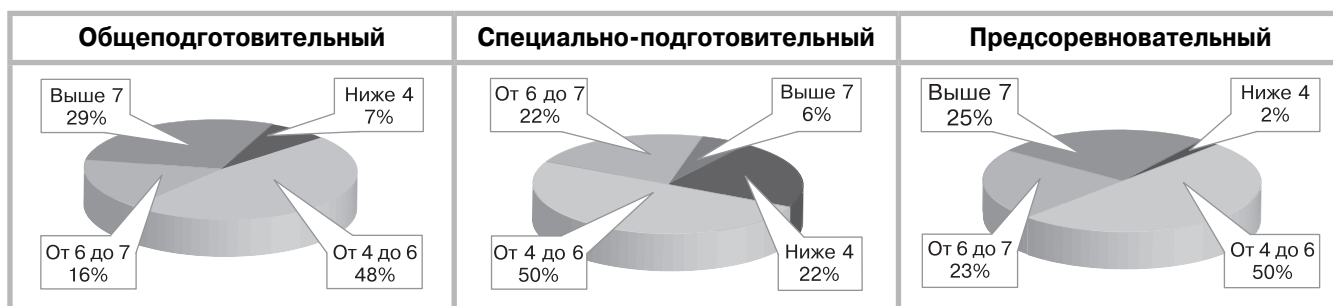
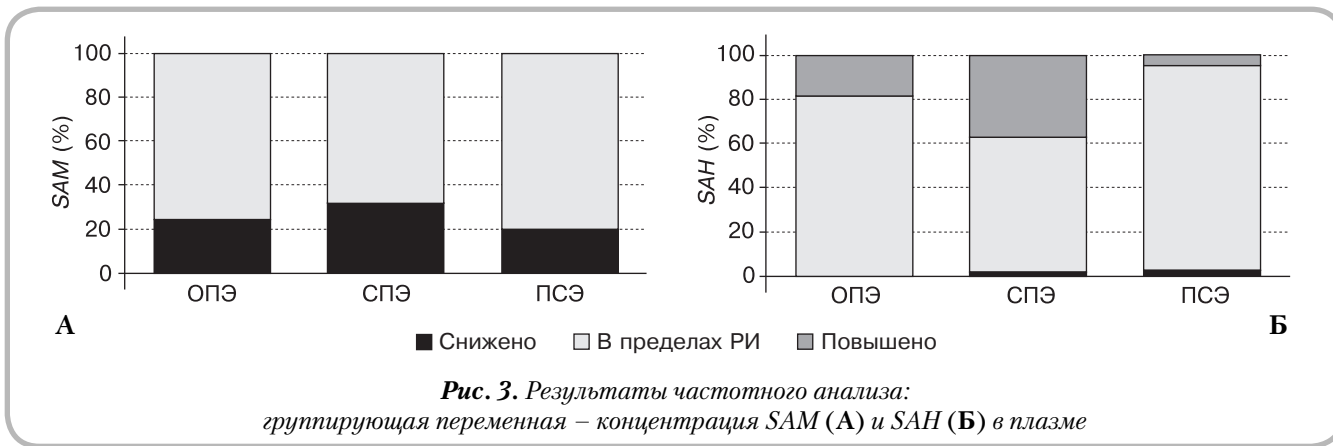
Индекс метилирования (усл. ед.)	Статус метилирования
> 7	Оптимальный уровень – отсутствие «недометилирования»
6–7	Сниженный уровень – незначительное «недометилирование»
4–6	Сниженный уровень – умеренное «недометилирование»
2–4	Низкий уровень – сильное «недометилирование»
< 2	Критически низкий уровень

Результаты частотного анализа, характеризующие встречаемость наблюдений с различными концентрациями SAM, SAH и индекса метилирования в группе биатлонистов, подтверждают различия между этапами подготовительного периода (рис. 3 и 4).

Для группирующей переменной SAM наблюдений с повышенным уровнем значений концентрации не обнаружено. Доля наблюдений снижения его концентрации увеличивается на специально-подготовительном этапе и снижается на предсоревновательном. Для группирующей переменной SAH процент наблюдений повышения уровня маркера на специально-подготовительном этапе увеличивается практически вдвое, что снижает долю наблюдений его концентрации, принадлежащей референтному интервалу. На предсоревновательном этапе отмечается не только существенное снижение доли наблюдений повышения концентрации SAH, но и появление наблюдений ее понижения.

При частотном анализе распределения индекса метилирования группирующей переменной являлась оценка статуса метилирования на основании шкалы, представленной в табл. 2. Основная тенденция изменения распределения наблюдений по подгруппам имела следующую





щий паттерн: на специально-подготовительном этапе детектировано значительное (с 29 до 6%) снижение доли наблюдений с оптимальным (> 7 усл. ед.) уровнем метилирования и значительное (с 7 до 22%) повышение доли наблюдений с пониженным (2–4 усл. ед.) уровнем метилирования.

Индивидуальные данные каждого спортсмена группы, характеризующие средние значения и размах индекса

метилирования за весь период исследования (подготовительные периоды трех последовательно анализируемых сезонов) представлены на рис. 5. Максимальные значения в данном случае могут рассматриваться как потенциал спортсмена или уровень его резервных возможностей. Так, для 14 из 23 спортсменов индекс метилирования превышает 7 усл. ед. по шкале оценки статуса метилирования, то есть является оптимальным.





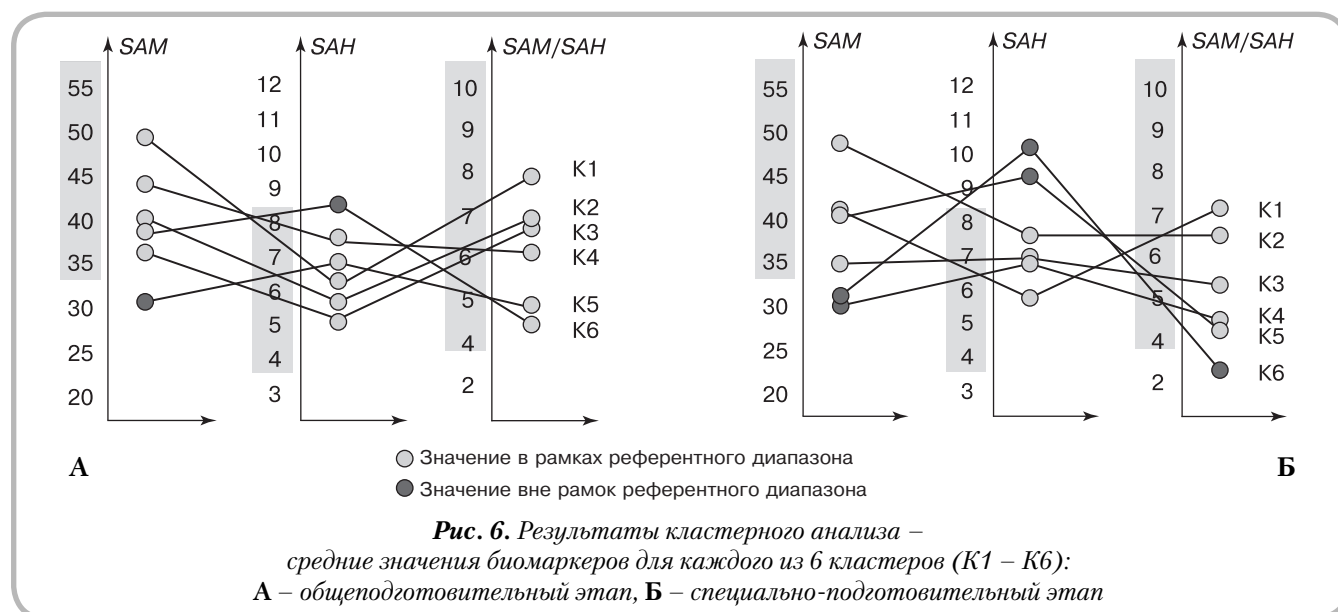


Таблица 3

**Основные показатели биохимического контроля в подгруппах биатлонистов с различным индексом метилирования**

Маркер	Референтный диапазон	Индекс метилирования		Достоверность различий ( $p < 0,05$ )
		> 7	< 4	
<i>SAM</i> (нг/мл)	34,4–57,9	$42,9 \pm 5,8$	$32,6 \pm 4,4$	✓
<i>SAH</i> (нг/мл)	3,8–8,5	$5,46 \pm 0,8$	$9,7 \pm 1,6$	✓
<i>SAM/SAH</i> (усл. ед.)	> 4,0	$8,07 \pm 0,92$	$3,40 \pm 0,44$	✓
Гемоглобин (г/л)	125–170	$153 \pm 10$	$150 \pm 9$	–
Гематокрит (%)	38,0–49,0	$43,4 \pm 2,3$	$44,0 \pm 2,6$	–
АСТ (Ед/л)	5,0–40,0	$28,3 \pm 8,2$	$30,4 \pm 8,6$	–
АЛТ (Ед/л)	5,0–40,0	$22,5 \pm 7,6$	$26,3 \pm 13,9$	–
Глюкоза (мм/л)	3,5–6,2	$5,4 \pm 0,9$	$5,2 \pm 0,6$	–
КФК (Ед/л)	25,0–200,0	$248 \pm 129$	$231 \pm 100$	–
Триглицериды (мм/л)	< 1,7	$1,2 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,8$	–
Общий белок (г/л)	64,0–86,0	$71,7 \pm 3,5$	$70,0 \pm 6,9$	–
Мочевина (мм/л)	2,50–6,30	$6,05 \pm 1,23$	$6,40 \pm 0,95$	–

У ряда спортсменов группы за весь период исследования индекс метилирования не опускался ниже 4 усл. ед., что может расцениваться как отсутствие фактов существенного расхождения уровня адаптационных возможностей спортсменов и требований к системам организма со стороны выполняемых тренировочных нагрузок.

Об оптимальности нагрузок, естественно, можно говорить, только сопоставляя эти данные с динамикой подготовленности спортсменов, что является одним из актуальных направлений будущих исследований. Необходимо отметить, что в группе выявлены и такие спортсмены, у которых величина индекса метилирования приближалась к 2 усл. ед., то есть к зоне критически низкого уровня метилирования, что рассматривается как индикатор снижения функциональных возможностей ССС

под воздействием высокоинтенсивных нагрузок циклического характера, локализованных на соответствующем этапе подготовительного периода.

Результаты кластерного анализа применительно к оценке динамики индекса метилирования подтверждают необходимость учета не только самого индекса, но и концентраций *SAM* и *SAH* (рис. 6). И на общеподготовительном, и специально-подготовительном этапах выделяются кластеры наблюдений снижения индекса метилирования, обусловленного, соответственно, высокими и низкими относительно соответствующих референтных диапазонов концентрациями *SAH* и *SAM*. Кроме того, только на специально-подготовительном этапе с характерной для него интенсификацией нагрузки выделяется кластер, объединяющий наблюдения, для которых значения всех



маркеров находятся за пределами референтных интервалов.

При сравнительном анализе концентраций основных маркеров, традиционно включаемых в панель биохимического контроля при мониторинге функционального состояния спортсменов высокой квалификации, в двух подгруппах с «полярным» значением индекса метилирования («выше 7» и «ниже 4»), достоверных различий не выявлено (табл. 3). Результаты нашего пилотного исследования дают основание предполагать, что изучаемые маркеры являются более чувствительными предикторами изменения функционального состояния и снижения адаптационных возможностей организма.

### Выводы

Основной тенденцией, выявленной при изучении динамики концентрации основных метаболитов метионинового цикла на фоне выполнения тренировочных нагрузок, характерных для разных этапов подготовительного периода годичного макроцикла биатлонистов высокого класса, является сохранение стабильного уровня *SAM* (донора метильной группы) при увеличении накопления *SAH* (ингибитора *SAM*-зависимых метилтрансфераз), приводящее к снижению уровня метилирования, ассоциирующегося с интенсификацией тренировочного процесса.

Выявлены различия между этапами подготовительного периода, различающимися объемом, интенсивностью, направленностью и специфичностью используемых средств подготовки по частоте встречаемости случаев снижения индекса метилирования. В частности, на специально-подготовительном этапе – значительное (с 29 до 6%) снижение доли наблюдений с оптимальным (> 7 усл. ед.) и значительное (с 7 до 22%) повышение доли наблюдений с пониженным (2–4 усл. ед.) уровнем метилирования.

Установленные особенности динамики индекса метилирования при изменении направленности и интенсивности нагрузки на этапах подготовки позволяют рассматривать данный показатель в качестве одного из маркеров функционального состояния ССС спортсменов циклических видов спорта, снижение которого можно интерпретировать как неблагоприятный прогностический фактор. Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: изучение индивидуальных особенностей вариации концентраций маркеров под влиянием физических нагрузок; разработка референтных диапазонов (с учетом влияния комплекса ключевых факторов) как общих ориентиров для групп спортсменов; изучение возможности повышения прогностической информативности индекса метилирования за счет его интеграции с другими показателями биохимического контроля.

#### Источник финансирования

Исследование финансировалось в рамках проекта ФГБУ ФНЦ ВНИИФК № 777-00001-24 (№ 001-22/3).

#### Конфликт интересов

Авторы не сообщали о потенциальном конфликте интересов, связанном с проведенными исследованиями и публикацией настоящей статьи.

### Литература/References

- Lind, M.V. et al. (2018), One-carbon metabolism markers are associated with cardiometabolic risk factors, *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 28 (4), pp. 402–410, URL: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.01.005>
- White, G.P. (2008), Clinical significance of cardiac damage and changes in function after exercise, *Medicine and science in sports and exercise*, 40 (8), pp. 1416–1423, URL: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318172cefd>
- Shinagawa, A. et al. (2023), Changes in homocysteine and non-mercaptoalbumin levels after acute exercise: a crossover study, *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 15 (1), p. 59, URL: <https://doi.org/10.1186/s13102-023-00656-w>
- Zaric, B.L. et al. (2019), Homocysteine and hyperhomocysteinaemia, *Current medicinal chemistry*, 26 (16), pp. 2948–2961, URL: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180313105949>
- Żebrowska, A. et al. (2019), Acute responses of novel cardiac biomarkers to a 24-h ultra-marathon, *Journal of clinical medicine*, 8 (1), p. 57, URL: <https://doi.org/10.3390/jcm8010057>
- Deminice, R., Ribeiro, D.F. and Frajacomo, F.T.T. (2016), The effects of acute exercise and exercise training on plasma homocysteine: a meta-analysis, *PLoS One*, 11 (3), p. e0151653, URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151653>
- Herrmann, M. et al. (2003), Homocysteine increases during endurance exercise, *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 41 (11), pp. 1518–1524, URL: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.233>
- Iglesias-Gutiérrez, E. et al. (2021), Exercise-induced hyperhomocysteinemia is not related to oxidative damage or impaired vascular function in amateur middle-aged runners under controlled nutritional intake, *Nutrients*, 13 (9), p. 3033, URL: <https://doi.org/10.3390/nu13093033>
- Mrakic-Sposta, S. et al. (2020), Acute effects of triathlon race on oxidative stress biomarkers, *Oxidative medicine and cellular longevity*, URL: <https://doi.org/10.1155/2020/3062807>
- De Souza e Silva, A. and da Mota, M.P.G. (2014), Effects of physical activity and training programs on plasma homocysteine levels: a systematic review, *Amino Acids*, 46 (8), pp. 1795–1804, URL: <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1741-z>
- Vezzoli, A. et al. (2016), Oxidative stress assessment in response to ultraendurance exercise: thiols redox status and ROS production according to duration of a competitive race, *Oxidative medicine and cellular longevity*, URL: <https://doi.org/10.1155/2016/6439037>



12. Bravo, A.C. et al. (2022), Analysis of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine: method optimisation and profiling in healthy adults upon short-term dietary intervention, *Metabolites*, 2 (5), p. 373, URL: <https://doi.org/10.3390/metabo12050373>
13. Schoettler, J.J. et al. (2024), Mortality prediction by kinetic parameters of lactate and S-adenosylhomocysteine in a cohort of critically ill patients, *International journal of molecular sciences*, 25 (12), p. 6391, URL: <https://doi.org/10.3390/ijms25126391>
14. Xiao, Y. et al. (2015), Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism, *The international journal of biochemistry & cell biology*, 67, pp. 158–166, URL: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.06.015>
15. Erickson, K. (2022), Methylation analysis 2022 year-in-review, URL: <https://www.decibio.com/insights/methylation-analysis-2022-year-in-review/>
16. Schalinske, K.L. and Smazal, A.L. (2012), Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker, *Advances in nutrition*, 3 (6), pp. 755–762, URL: <https://doi.org/10.3945/an.112.002758>
17. Viryus, E.D., Dikunets, M.A., Dudko, G.A. and Morozov, S.G. (2023), Potential of surrogate matrix for the quantification of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in human plasma by means of tandem liquid chromatography mass spectrometry with selected reaction monitoring, *Journal of Analytical Chemistry*, 2023, 78 (14), pp. 1891–1896. <https://doi.org/10.1134/s1061934823140083>
18. Hao, X. et al. (2016), Immunoassay of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine: the methylation index as a biomarker for disease and health status, *BMC research notes*, 9 (1), p. 498, URL: <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2296-8>
19. *Methylation: Putting New Science into Clinical Context. Metagenics Seminar, October – November 2016*, URL: <https://www.metagenics.com.au/api/sitecore/Widgets/ViewFile?Id={2DC8BDDE-357A-4DEA-91AC-93C88F6A82FE}>
- 

