

Неврологический

журнал

Journal
of
Neurology

3.2004
Том 9

МОСКВА
ИЗДАТЕЛЬСТВО
«МЕДИЦИНА»



2004
№3

2714

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.831-02:616.153.478.6-008.61(048.8)

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, М. К. Устюжанина

*НИИ неврологии РАМН, Москва

Гомоцистеин (ГЦ) — серосодержащая аминокислота, которая образуется в процессе метаболизма метионина и не входит в состав белков. Повышение уровня ГЦ в крови (гипергомоцистеинемия — ГГЦ) ассоциируется с поражением сосудов, нервной системы и некоторыми другими нарушениями. Описаны метаболизм ГЦ, наследственные и приобретенные причины ГГЦ, механизмы повреждающего действия ГЦ на сосуды, коагуляционный каскад и нейроны. Умеренная ГГЦ — независимый фактор риска сосудистых заболеваний, в том числе цереброваскулярных. Выраженное повышение уровня ГЦ является одной из причин ишемических инсультов в молодом возрасте, связанных с тромбозами или с преждевременным развитием атеросклероза. В части случаев выраженная ГГЦ ассоциируется с задержкой психического развития, снижением интеллекта, эпилептическими припадками, различными психическими и личностными нарушениями, скелетными аномалиями, подвывихом хрусталика, эндокринными нарушениями. Медикаментозная коррекция включает применение фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂, которые являются кофакторами для ферментов, вовлеченных в обмен ГЦ.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, лечение, ишемический инсульт

Homocysteine (HC) is a sulfur-containing amino acid that is formed in the course of methionine metabolism and is not a compound of proteins. The increased blood level of HC (hyperhomocysteinemia — ННС) is associated with affection of the vascular and nervous systems together with some other abnormalities. Metabolism of homocysteine, hereditary and acquired forms of ННС, mechanisms of the destroying activity of HC that affects the vessels, the neurons and reactions of blood coagulation are described. Moderate ННС is considered to be an independent risk factor of vascular diseases including cerebrovascular pathology. A significant increase of HC blood level is one of the reasons for ischemic strokes in young adults caused by thrombosis and premature atherosclerosis. In some cases prominent ННС is associated with mental retardation, cognitive impairment, seizures, different psychiatric abnormalities or personality disorders, handicaps, skeletal abnormalities, lens subluxation and endocrine disorders. Drug therapy includes folic acid, vitamins B 6 and B 12 which are cofactors for the enzymes involved in HC metabolism

Key words: hyperhomocysteinemia, treatment, ischemic stroke

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой серосодержащую аминокислоту, не входящую в состав белков. Повышение уровня ГЦ в крови — гипергомоцистеинемия (ГГЦ) приводит к поражению сосудистой стенки, повышению свертывающих свойств крови и оказывает нейротоксическое действие. Все это определяет растущий на протяжении последних лет интерес к ГГЦ, в первую очередь как к фактору риска и причине сосудистых заболеваний, в том числе цереброваскулярных.

История изучения ГГЦ началась в 1962 г., когда впервые в Ирландии и США у некоторых детей с умственной отсталостью было обнаружено высокое содержание ГЦ в моче, который в норме в ней отсутствует. В крови этих детей уровень ГЦ также был значительно повышен. Заболевание, связанное с указанными метаболическими нарушениями, стали обозначать как гомоцистинурию [9, 23]. В течение следующих 3 лет было установлено, что у больных с гомоцистинурией имеются выраженные сосудистые нарушения, которые обычно являются причиной их преждевременной смерти [10, 58]. В 1969 г. К. McCully [41] при патолого-анатомическом исследовании 2 умерших детей, страдавших гомоцистинурией и имевших значительное повы-

шение уровня ГЦ в крови, выявил выраженное атеросклеротическое поражение артерий и впервые высказал предположение о том, что именно выраженная ГГЦ служит причиной сосудистого поражения. Несколько позже появились сообщения о тромбозе экстракраниальных отделов магистральных артерий головы (МАГ) при гомоцистинурии [68, 71]. Гомоцистинурия, для которой характерна выраженная ГГЦ, относится к редким заболеваниям. Ее частота в Европе в среднем составляет 1:344 000, наибольшая распространенность отмечена в Ирландии — 1:65 000 [57, 74]. В то время как выраженная ГГЦ встречается редко, умеренное повышение содержания ГЦ довольно распространено в популяции и рассматривается как фактор риска (не причина) сосудистых заболеваний, включая цереброваскулярные [15, 18, 73].

ГЦ образуется в результате метаболизма метионина, поступающего в организм с белками пищи (см. рисунок) [59]. В ходе трансметилирования метионина образуется высокоэнергетическое соединение S-аденозил-метионин, который является кофактором для многих клеточных метилтрансфераз, участвующих в синтезе фосфолипидов, белков, основного белка миелина, гормонов, ДНК.

Образовавшийся в результате трансметилирования ГЦ метаболизируется по двум путям.

*Россия, 123367 Москва, Волоколамское шоссе, 80.
Russia, 123367 Moscow, Volokolamskoye sch., 80.

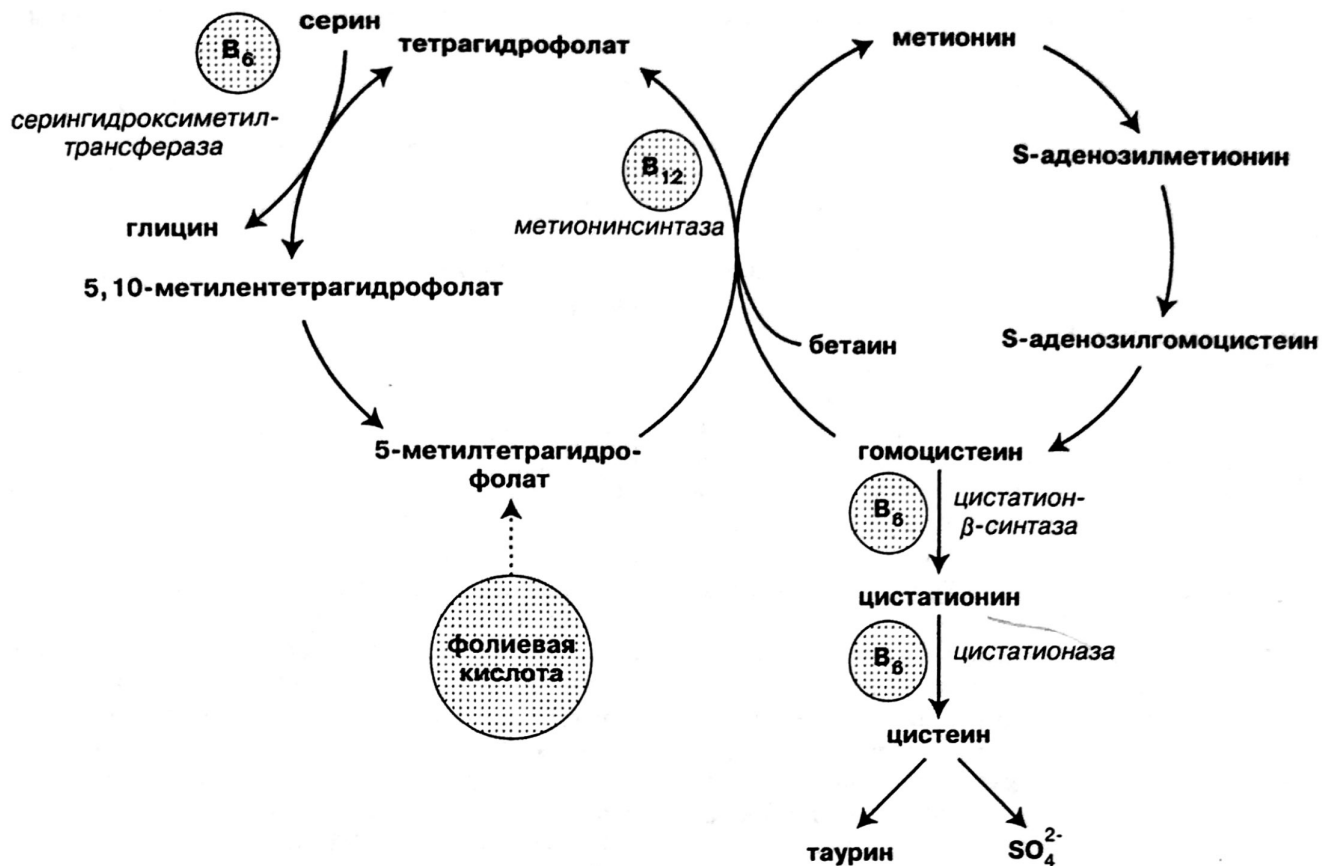


Схема метаболизма гомоцистеина.

1. Путь транссульфурирования до цистатионина и цистеина, которые экскретируются с мочой. Ключевым ферментом этого пути является цистатионин- β -синтаза (Ц β С), кофактором для которой служит витамин В₆. Дефицит Ц β С обычно приводит к выраженному повышению содержания ГЦ и метионина в крови и к гомоцистинурии. Большое значение в выявлении нарушения пути транссульфурирования имеет тест с нагрузкой метионином. При этом обнаруживается значительное повышение уровня ГЦ в плазме через 2—6 ч после приема внутрь метионина в дозе 100 мг на 1 кг массы тела [4].

2. Путь реметилирования до метионина. Для его функционирования необходимо наличие метильных групп. Их поставщиком в большинстве клеток является 5-метилтетрагидрофолат, который образуется под действием фермента 5-10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и фолатов в качестве косубстрата. В гепатоцитах поставщиком метильных групп является бетаин — продукт деградации холина. Реметилирование ГЦ в метионин происходит под влиянием фермента метионинсинтазы, кофактором для которой служит витамин В₁₂. Нарушение реметилирования приводит к повышению уровня ГЦ в крови при низком уровне метионина. Таким образом, в метаболизме ГЦ большое значение имеют витамины В₁₂ и В₆, а также фолиевая кислота.

В норме уровень ГЦ в плазме крови не превышает 15 мкмоль/л натощак. Значения выше 15 мкмоль/л, но менее 100 мкмоль/л рассматриваются как умеренная ГГЦ, а значения, превышающие 100 мкмоль/л, — как выраженная ГГЦ [26, 73]. В 1992 г. Kang и соавт. [30] предложили следующую класси-

фикацию уровней ГЦ: более 100 мкмоль/л — выраженная ГГЦ; 30—100 мкмоль/л — промежуточная ГГЦ; 15—30 мкмоль/л — умеренная, или мягкая, ГГЦ.

Для измерения уровня ГЦ используют метод высокоразрешающей жидкостной или газовой хроматографии и иммуоферментный анализ [22, 73].

Причины повышения содержания ГЦ условно можно разделить на наследственные и приобретенные (ненаследственные). К генетическим дефектам относится мутация С667Т в гене МТГФР, при которой происходит замена в структуре фермента аминокислоты аланин на валин, что приводит к термолабильности фермента и снижению его активности. Частота гомозиготной мутации С677Т в гене МТГФР в популяции составляет от 5 до 14%, при сосудистых заболеваниях — от 17 до 28% [19, 29]. Среди наблюдавшихся нами больных молодого возраста, перенесших ишемический инсульт, она выявлена в 10% случаев. Гетерозиготная мутация С677Т в гене МТГФР клинически незначима. Гомозиготная мутация может сопровождаться умеренным повышением уровня ГЦ. При этом содержание ГЦ у больных с этим генетическим дефектом зависит от концентрации фолатов в крови. Так, если она ниже среднего значения (менее 15,4 нмоль/л), то уровень ГЦ при гомозиготном дефекте С677Т в гене МТГФР на 24% выше такового при нормальном генотипе МТГФР. Однако, если концентрация фолатов выше среднего значения, то уровень ГЦ не различается у лиц с разным генотипом МТГФР. В целом лица с гомозиготным термолабильным дефектом МТГФР имеют более высокую потребность

в фолатах, чем лица без этого генетического дефекта [27].

Значительно реже встречаются другие генетические дефекты МТГФР, которые существенно нарушают ее функцию и как следствие приводят к выраженной ГГЦ и гомоцистинурии. К настоящему времени описаны 33 таких генетических дефекта МТГФР [24, 61].

Наследственное нарушение обмена ГЦ может быть связано с мутациями в гене ЦβС. Гетерозиготные мутации в гене ЦβС выявляются в популяции менее чем в 1% случаев и вызывают умеренное или выраженное повышение уровня ГЦ в крови. Гомозиготные мутации ЦβС встречаются редко и сопровождаются выраженным повышением содержания ГЦ в крови и гомоцистинурией. Изредка встречаются мутации, нарушающие обмен кобаламина (витамина В₁₂), следствием чего является функциональная недостаточность метионинсинтазы [31, 73].

Ненаследственные причины ГГЦ включают недостаточное поступление с пищей фолатов, витамина В₁₂, менее часто — витамина В₆, наличие в пище большого количества богатых метионином животных белков; нарушение функции почек, табакокурение, злоупотребление алкоголем, новообразования, гипотиреоз, применение некоторых лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, метотрексат, антиконвульсанты, сульфасалазин, гидразид изоникотиновой кислоты, теофиллин, закись азота) [1, 7, 28, 42, 45, 60]. Уровень ГЦ положительно коррелирует с уровнем холестерина и наличием артериальной гипертензии [42]. Кроме того, на содержание ГЦ влияют некоторые физиологические факторы: уровень ГЦ повышается с возрастом, у мужчин он выше, чем у женщин. У женщин уровень ГЦ повышается с наступлением менопаузы, у представителей европеоидной расы он выше, чем у лиц негроидной расы [60, 66].

Клиническое значение ГГЦ определяется ее степенью. Умеренная ГГЦ является независимым фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, поражения периферических артерий, тромбоза периферических вен. При этом ее значимость сопоставима со значимостью гиперлипидемии и курения [6, 20]. Согласно данным проспективного исследования, проведенного в Великобритании среди мужчин в возрасте 40—59 лет, умеренная ГГЦ повышает относительный риск развития ишемического инсульта в 4 раза [48]. По данным метаанализа результатов 11 кооперативных исследований, риск цереброваскулярных заболеваний повышается в 2,5 раза, а повышение общего уровня ГЦ плазмы на 5 мкмоль/л увеличивает риск цереброваскулярных заболеваний в 1,5 раза [5]. Сочетание умеренной ГГЦ с другими факторами риска развития инсульта, например с мутацией Лейдена, еще больше повышает риск развития тромбозов [53]. Вместе с тем некоторые исследователи полагают, что вопрос об умеренной ГГЦ как о факторе риска развития сосудистых заболеваний нуждается в дальнейшем исследовании, поскольку ассоциация между ними слаба и может реализовываться через другие факторы риска [25]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Финляндии, по-

казало, что атеросклероз как причина ишемического инсульта или инфаркта миокарда не ассоциируется с повышением содержания ГЦ. По мнению исследователей, это может быть связано с низкой встречаемостью в данном регионе мутаций генов, предрасполагающих к ГГЦ [2]. Нельзя исключить и особенностей питания населения Финляндии, влияющих на развитие атеросклероза.

У больных ишемическим инсультом, возраст которых не превышает 55 лет, умеренная ГГЦ встречается довольно часто — в 42% случаев [12]. Среди больных разных возрастных групп с цереброваскулярными нарушениями и ишемической болезнью сердца она отмечается в 19—30% случаев [17, 21, 33, 69]. Повышение уровня ГЦ становится более очевидным и выявляется чаще, если его измерение проводится не натощак, а после нагрузки метионином [6, 52].

Ишемические инсульты при умеренной ГГЦ развиваются по разным механизмам: тромбоз артерий мозга, кардиогенная и артерио-артериальная эмболия, диссекция артерий [31]. Эти механизмы связаны с повышением свертываемости крови, изменениями сосудистой стенки, вызываемыми ГГЦ.

S. Evers и соавт. [21] показали, что при ишемических инсультах у больных с умеренной ГГЦ чаще, чем при нормальном уровне ГЦ, инфаркты мозга имеют небольшие размеры (37% случаев), чаще отмечаются лейкоареоз (17%) и имеется тенденция к более частому обнаружению множественных инфарктов мозга. Ассоциация умеренной ГГЦ с лейкоареозом и асимптомными инфарктами мозга отмечена и другими исследователями [40, 67]. На основании отмеченных ассоциаций предполагается, что умеренная ГГЦ вызывает микроангиопатию. В отличие от этого частота кардиоэмболического инсульта и инсульта, связанного с поражением крупных артерий, а также степень атеросклеротического стеноза МАГ не различались у больных с умеренно повышенным и с нормальным уровнем ГЦ [21]. Вместе с тем имеются данные об ассоциации умеренной ГГЦ с атеросклеротическим поражением сонных артерий у больных старческого возраста [39].

Есть данные о связи уровня ГЦ с фазой ишемического инсульта. Так, показано, что средняя концентрация ГЦ в остром периоде ишемического инсульта, в среднем на 2-й день с момента его развития, не отличается от таковой в контроле, тогда как в стадии реконвалесценции уровень ГЦ повышен. Снижение содержания ГЦ в первые дни инсульта объясняется снижением концентрации плазменного альбумина вследствие стресса и повышением содержания продуктов перекисного окисления в результате повреждения мозга [33].

Умеренная ГГЦ является не только фактором риска развития не только цереброваскулярных, но и некоторых других болезней и патологических процессов. Так, она сочетается с когнитивными нарушениями, причем это не связано с сосудистым поражением мозга и гиповитаминозом [3, 8, 33, 54]. ГГЦ ускоряет развитие болезни Альцгеймера и характерной для нее атрофии медиальных отделов височной доли головного мозга. При этом повышение уровня ГЦ не является следствием заболе-

вания, так как он стабилен в ходе болезни и не коррелирует с ее длительностью. Предполагается, что ассоциация ГЦ с когнитивными нарушениями реализуется нейротоксическим эффектом ГЦ, осуществляемым через N-метил-D-аспартат-рецепторы [13, 34].

Повышенный уровень ГЦ отмечается при шизофрении, причем это не связано с приемом психотропных препаратов, дефицитом фолиевой кислоты и витамина В₁₂. ГЦ при шизофрении согласуется с гипотезой о значении в ее патогенезе дефекта метилирования [50, 51].

Выраженная ГЦ обычно отмечается при тяжелых генетических дефектах (гомозиготная мутация ЦвС, гомозиготный дефект МТГФР с нарушением ее функции, генетические дефекты ферментов, участвующих в синтезе метилкобаламина и метилировании ГЦ) и встречается довольно редко — с частотой 1:50 000 или 1:300 000 [43]. Выраженная ГЦ приводит к артериальным и венозным тромбозам различной локализации. Так, по данным S. Mudd и соавт. [43], тромбозы имелись у 158 (25%) из 629 больных с выраженной ГЦ, вызванной дефицитом ЦвС. Нередко они рецидивировали, в связи с чем общее число тромбоземболических эпизодов составило 253. В половине случаев тромбозы развивались в периферических венах, иногда (10% случаев) осложняясь тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА). В остальных случаях тромбозы возникали в церебральных артериях, приводя к ишемическому инсульту, или(и) в коронарных артериях, вызывая инфаркт миокарда. У 50% больных инсульт, инфаркт миокарда и ТЭЛА наблюдались в возрасте до 30 лет [43]. Выраженная ГЦ, по-видимому, приводит к окклюзирующему поражению крупных церебральных и магистральных артерий головы. Могут возникать тромбозы артерий, не связанные с атеросклерозом и обусловленные атеросклеротической окклюзией [31]. Инфаркты мозга в этих случаях имеют большие размеры и могут завершаться летальным исходом. Иногда церебральные тромбозы развиваются не в артериях, а в венозных синусах мозга, при этом основным клиническим проявлением служит синдром внутрочерепной гипертензии [70].

Наряду с тромбозами различной локализации при выраженной ГЦ наблюдаются и другие, несудистые неврологические и системные признаки. К неврологическим нарушениям относят задержку психического развития со снижением интеллекта, эпилептические припадки, различные психические нарушения, включая депрессию, личностные нарушения [43]. В основе этих проявлений лежит прямое нейротоксическое действие ГЦ. При этом острые психозы (зрительные и слуховые галлюцинации, паранойяльные черты), развивающиеся в детском или юношеском возрасте, могут быть первым клиническим проявлением выраженной ГЦ [55]. Системные нарушения при тяжелой ГЦ включают подвывих хрусталика, отслойку сетчатки, различные скелетные аномалии (удлинение трубчатых костей, остеопороз, сколиоз, арахнодактилия), жировую инфильтрацию печени, миопатию, эндокринные нарушения. Системные и несудистые неврологические проявления ГЦ обыч-

но предшествуют сосудистым нарушениям, в связи с чем они имеют большое диагностическое значение при распознавании причины тромбозов, в том числе церебральных. Типичные системные нарушения иногда могут отсутствовать при выраженной ГЦ с преждевременным развитием тромбозов. Это наблюдается при некоторых точечных мутациях в гене ЦвС [31, 36].

Морфологические изменения артерий при ГЦ включают утолщение (гиперплазия) интимы, расщепление, истончение внутренней эластической мембраны, развитие фиброзных бляшек, аккумуляцию липидов в стенке артерии, сужение ее просвета. Изменения артерий имеют генерализованный характер, а не затрагивают только артерии головного мозга [73].

Механизмы повреждающего действия ГЦ многообразны и полностью не изучены [32]. Экспериментальные исследования, проведенные на культуре ткани *in vitro*, выявили нарушение антитромботических и вазопротективных свойств эндотелия сосудов, возможно, вследствие активации перекисного окисления, генерации активных форм кислорода [35]. Эндотелиальная дисфункция, возникающая при ГЦ, способствует развитию атеросклероза, тромбозов и вазоспазма.

В развитии атеросклероза при ГЦ играют значение стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток и эндотелия стенок артерий, что приводит к гиперплазии интимы и фиброзу, которые являются характерными чертами атеросклеротического поражения [65]. Кроме того, ГЦ повышает уровень холестерина и аполипопротеина В, индуцирует окисление липопротеинов низкой плотности, приводя к их аккумуляции в области атеросклеротических повреждений [46, 47, 64]. Несмотря на установленную взаимосвязь ГЦ с нарушением липидного обмена, в значительном числе случаев ГЦ наблюдается у лиц с нормальным обменом липидов, являясь в этих случаях независимым фактором риска развития атеросклероза [44]. Некоторыми исследованиями показано, что повышенный уровень ГЦ приводит к атеросклеротическому поражению МАГ и его концентрация коррелирует с выраженностью атеросклеротических стенозов [37, 75]. Вместе с тем имеются данные об отсутствии ассоциации между повышением содержания ГЦ и атеросклерозом [2]. В основе протромботического эффекта ГЦ лежит несколько механизмов вмешательства в систему гемостаза. Основными из них являются снижение экспрессии тромбомодулина эндотелием, снижение активности протеина С — основного естественного антикоагулянта, а вследствие этого — повышение содержания фактора V свертывания крови и протромбина. ГЦ также снижает уровень активатора тканевого плазминогена, ингибируя его связи с эндотелием через фосфолипидсвязанный белок аннексин II, повышает экспрессию тканевого фактора, снижает активность антипротромбина III, повышает агрегацию тромбоцитов [16].

В развитии вазоспазма при ГЦ большое значение играют нарушения выделения эндотелием оксида азота, который, как известно, является мощным вазодилататором. Наибольшее нарушение

вазодилатации наблюдается при выраженной ГГЦ у детей [11]. У больных в возрасте 60—80 лет с умеренной ГГЦ вазодилатация также нарушена по сравнению с их ровесниками, имеющими нормальный уровень ГЦ. Степень нарушения, однако, меньше, чем при выраженной ГГЦ [63].

Высокий уровень ГЦ оказывает и нейротоксическое действие, которое частично реализуется через стимуляцию N-метил-D-аспартат-рецепторов и лежит в основе таких клинических симптомов, как снижение интеллекта, нарушение психики, эпилептические припадки [34].

Профилактическое лечение при умеренной ГГЦ направлено на коррекцию нарушенных путей метаболизма ГЦ. Оно включает прием фолиевой кислоты в дозе 0,5—5 мг/сут (1 таблетка — 1 мг). Это позволяет снизить уровень ГЦ на 25—30%. Дополнительное назначение витамина В₁₂ в дозе 0,5 мг/сут обеспечивает дополнительное снижение уровня ГЦ на 7%. Назначение витамина В₆ не дает существенного эффекта [14]. Поскольку умеренная ГГЦ является фактором риска развития сосудистых заболеваний, а у беременных может приводить к дефектам закладки невралной трубки, в 1996 г. Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами США в целях профилактики ГГЦ был издан указ об обогащении злаковых продуктов фолиевой кислотой [38]. Хотя прием фолиевой кислоты и витаминов группы В снижает уровень ГЦ, неизвестно, замедляет ли это прогрессирование сосудистого поражения [20].

Лечение резко выраженной ГГЦ, которая обычно наблюдается при гомоцистинурии и связана с генетическим дефектом В₆-зависимого фермента ЦВС, включает введение пиридоксина (витамин В₆) в дозе 150—100 мг/сут. В случае резистентности к лечению требуется дополнительное назначение витамина В₁₂, фолиевой кислоты и бетаина (6 г/сут) [56, 72, 74]. Согласно данным S. Уар [74], такое лечение позволяет получить хороший эффект. У 158 больных с выраженной ГГЦ за время лечения, общая длительность которого составила 2822 больных/год, отмечено всего 17 сосудистых эпизодов, тогда как при отсутствии лечения их число достигло бы 112. Эффективность лечения в предотвращении тромбозов показана и в мультицентровом исследовании, проведенном во Франции: венозные тромбозы на фоне лечения развивались только при наличии дополнительных факторов риска: операция, лейденская мутация [62]. Дополнительно больным с выраженной ГГЦ рекомендуется прием витамина С (1 г/сут), который, не влияя на уровень ГЦ, улучшает функцию эндотелия [49]. На эффективность лечения влияет характер мутации, вызывающей нарушение обмена ГЦ [31].

В заключение следует еще раз отметить, что умеренная ГГЦ довольно часто наблюдается при цереброваскулярных нарушениях и является одним из факторов риска их развития. Выраженная ГГЦ встречается редко, обусловлена тяжелыми генетическими дефектами ферментов, вовлеченных в обмен ГЦ, и служит самостоятельной причиной тромбозов, в том числе церебральных, которые развиваются в молодом, а иногда даже в детском воз-

расте. Своевременная диагностика и коррекция нарушения обмена ГЦ позволят предотвратить развитие сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Капеева А. З., Ефимов В. С.* Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии [(НН(е)) // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 1. — С. 14—18.
2. *Alfthan G., Pekkanen J., Jauhiainen M.* Relation of Serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study // *Atherosclerosis*. — 1994. — Vol. 106. — P. 9—19.
3. *Bell I. R., Edman J. S., Selhub J.* et al. Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1992. — Vol. 86. — P. 386—390.
4. *Boers G. H. J., Smals A. G. H., Trijbels F. J. M.* et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — P. 709—715.
5. *Boushey C. J., Beresford S. A., Omenn G. S., Motulsky A. G.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes // *J. A. M. A.* — 1995. — Vol. 274. — P. 1049—1057.
6. *Brattstrom L. E., Hardebo J. E., Hultberg B. L.* Moderate homocysteinemia — a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease // *Stroke*. — 1984. — Vol. 15. — P. 1012—1016.
7. *Brunetti M., Terracina L., Timio M.* et al. Plasma sulfate concentration and hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients // *J. Nephrol.* — 2001. — Vol. 14. — P. 27—31.
8. *Carmel R., Goti P. S., Waters C. H.* et al. The frequently low cobalamin levels in dementia usually signify treatable metabolic, neurological and electrophysiologic abnormalities // *Eur. J. Haematol.* — 1995. — Vol. 54. — P. 245—253.
9. *Carson N. A. J., Neil D. W.* Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland // *Arch. Dis. Child.* — 1962. — Vol. 37. — P. 503—513.
10. *Carson N. A. J., Dent C. E., Field C. M. B., Gaull G. E.* Homocystinuria: studies of 20 families with 38 affected members // *J. A. M. A.* — 1965. — Vol. 193. — P. 711—719.
11. *Celermajer D. S., Sorensen K., Ryalls M.* et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous but not in their heterozygous parents // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1993. — Vol. 22. — P. 854—858.
12. *Clarke R., Daly L., Robinson K.* et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1149—1155.
13. *Clarke R., Smith A. D., Phil D.* et al. Folate, vitamin В₁₂, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* — 1998. — Vol. 55. — P. 1449—1455.
14. *Clarke R., Armitage J.* Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2000. — Vol. 26. — P. 341—348.
15. *den Heijer M., Rosendaal F. R., Blom H. J.* et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis // *Thromb. and Haemost.* — 1998. — Vol. 80. — P. 874—877.
16. *Domogala T. B., Undas A., Libura M.* et al. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinemia // *J. Cardiovasc. Risk*. — 1998. — Vol. 5. — P. 239—247.
17. *Dudman N. P. B., Wilcken D. E. L., Wang J.* et al. Disordered methionine homocystein metabolism in premature vascular disease: its occurrence, cofactor therapy, and enzymology // *Arterioscler. Thromb.* — 1993. — Vol. 13. — P. 512—516.
18. *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. — P. 363—375.
19. *Engbersen A. M. T., Franken D. G., Boers G. H. J.* et al. Thermolabile 5,10-methylentetrahydrofolate reductase as a cause of

- mild hyperhomocysteinemia // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 56. — P. 142–150.
20. Engman M. Homocysteinemia: new information about an old risk factor for vascular disease // *J. Insur. Med.* — 1998. — Vol. 30. — P. 231–236.
 21. Evers S., Koch H.-G., Grotemeyer K.-H. et al. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia // *Arch. Neurol.* — 1997. — Vol. 54. — P. 1276–1282.
 22. Franzen F., Faaren A. L., Alfheim I. et al. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum // *Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 44. — P. 311–316.
 23. Gerritsen T., Vaughan J. G., Watsman H. A. The identification of homocystine in the urine // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1962. — Vol. 9. — P. 493–496.
 24. Goyette P., Frosst P., Rosenblatt D. S. et al. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype–phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 56. — P. 1052–1059.
 25. Guillard J. C., Favier A., Potier de Courcy G. et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? 2. Epidemiological data // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 2003. — Vol. 51. — P. 111–121.
 26. Jacobsen D. W. Determinants of hyperhomocysteinemia: a matter of nature and nurture // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996. — Vol. 64. — P. 641–642.
 27. Jacques P. F., Bostom A. G., Williams R. R. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 7–9.
 28. Kang S. S., Wong P. W., Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency // *Metabolism*. — 1987. — Vol. 36. — P. 458–462.
 29. Kang S. S., Wong P. W. K., Susmano A. et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease // *Am. J. Hum. Genet.* — 1991. — Vol. 48. — P. 536–545.
 30. Kang S. S., Wong P. W., Malinow M. R. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease // *Annu. Rev. Nutr.* — 1992. — Vol. 12. — P. 279–298.
 31. Kelly P. J., Furie K. L., Kistler J. P. et al. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — P. 275–279.
 32. Lentz S. R. Homocysteine and vascular dysfunction // *Life Sci.* — 1997. — Vol. 61. — P. 1205–1215.
 33. Lindgren A., Brattström L., Norrving B. et al. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke // *Stroke*. — 1995. — Vol. 6. — P. 795–800.
 34. Lipton S. A., Kim W. K., Choi Y. B. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1997. — Vol. 94. — P. 5923–5928.
 35. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 5–7.
 36. Maclean K. N., Gaustadnes M., Oliveriusova J. et al. High homocysteine and thrombosis without connective tissue disorders are associated with a novel class of cystathionine beta-synthase (CBS) mutations // *Hum. Mutat.* — 2002. — Vol. 19. — P. 641–655.
 37. Malinow M. R., Nieto F. J., Szklo M. et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation*. — 1993. — Vol. 87. — P. 1107–1113.
 38. Malinow M. R., Duell P. B., Hess D. L. et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1009–1015.
 39. Marci M., Raffa S., Lozzi A. et al. Relationships between serum hyperhomocysteinemia and carotid atherosclerosis in geriatric patients // *Minerva Cardioangiol.* — 1999. — Vol. 47. — P. 339–345.
 40. Matsui M., Arai H., Yuzuriha T. et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 1116–1119.
 41. McCully K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis // *Am. J. Pathol.* — 1969. — Vol. 56. — P. 111–128.
 42. Meleady R., Verhoef P., Daly L. et al. Homocysteinemia and vascular disease. Does homocysteine contribute to post-menopausal vascular disease risk? // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 433.
 43. Mudd S. H., Skovby F., Levy H. L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency // *Am. J. Hum. Genet.* — 1985. — Vol. 37. — P. 1–31.
 44. Nehler M. R., Taylor L. M. Jr., Porter J. M. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review // *Cardiovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 5. — P. 559–567.
 45. Nygard O., Vollset S. E., Refsum H. et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study // *J. A. M. A.* — 1995. — Vol. 274. — P. 1526–1533.
 46. O K., Lynn E. G., Chung Y. H., Siow Y. L. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1393. — P. 317–324.
 47. Pathasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1987. — Vol. 917. — P. 337–340.
 48. Perry I. J., Refsum H., Morris R. W. et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men // *Lancet*. — 1995. — Vol. 346. — P. 1395–1398.
 49. Pullin C. H., Bonham J. R., McDowell I. F. et al. Vitamin C therapy ameliorates vascular endothelial dysfunction in treated patients with homocystinuria // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2002. — Vol. 25. — P. 107–118.
 50. Regland B., Johansson B. V., Gottfries C. G. Homocysteinemia and schizophrenia as a case of methylation deficiency // *J. Neural Transm. Gen. Sect.* — 1994. — Vol. 98. — P. 143–152.
 51. Regland B., Johansson B. V., Grenfeldt B. et al. Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia // *J. Neural Transm. Gen. Sect.* — 1995. — Vol. 100. — P. 165–169.
 52. Reis R. P., Azinheira J., Reis H. P. et al. Homocysteinemia as a risk factor in early cerebrovascular disease // *Acta Med. Port.* — 1994. — Vol. 7. — P. 285–289.
 53. Ridker P. M., Hennekens C. H., Selhub J. et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism // *Circulation*. — 1997. — Vol. 95. — P. 1777–1782.
 54. Riggs K. M., Spiro A., Tucker K. et al. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996. — Vol. 63. — P. 306–314.
 55. Ryan M. M., Sidhu R. K., Alexander J. et al. Homocystinuria presenting as psychosis in an adolescent // *J. Child Neurol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 859–860.
 56. Sakamoto A., Nishimura Y., Ono H., Sakura N. Betaine and homocysteine concentrations in foods // *Pediatr. Int.* — 2002. — Vol. 44. — P. 409–413.
 57. Schmidt H., Lutz P. Homocystinuria in Central Europe. Results of a survey // *Dtsch. Med. Wschr.* — 1971. — Bd 96. — S. 1737–1743.
 58. Schmike R. N., McKusick V. A., Huang T., Pollack A. D. Homocystinuria: clinical and pathological review of ten cases // *J. Pediatr.* — 1965. — Vol. 193. — P. 711–719.
 59. Scott J. M., Weir D. G. Folic acid, homocystein and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry // *J. Cardiovasc. Risk*. — 1998. — Vol. 5. — P. 223–227.
 60. Selhub J., Jacques P. F., Wilson P. W. F. et al. Vitamin status and intact as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population // *J. A. M. A.* — 1993. — Vol. 270. — P. 2693–2698.

61. *Sibani S., Leclerc D., Weisberg I. S. et al.* Characterization of mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency reveals an FAD-responsive mutation // *Hum. Mutat.* — 2000. — Vol. 21. — P. 509—520.
62. *Simorre B., Quere I., Berrut G. et al.* Vascular complications of homocystinuria: a retrospective multicenter study // *Rev. Med. Interne.* — 2002. — Vol. 23. — P. 267—272.
63. *Tawakol A., Omland T., Gerhard M. et al.* Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 1119—1121.
64. *Toohey J. I.* Possible involvement of sulfane sulfur in homocysteine-induced atherosclerosis // *Med. Hypothes.* — 2001. — Vol. 56. — P. 259—261.
65. *Tsai J.-C., Perrella M. A., Yoshizumi M. et al.* Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 6369—6373.
66. *Ueland P. M., Refsum H.* Plasma homocysteine, a risk factor for premature vascular disease. Plasma levels in healthy persons; during pathologic conditions and drug therapy // *Nord. Med.* — 1989. — Vol. 104. — P. 293—298.
67. *Van den Berg M., van den Knaap M. S., Boers G. et al.* Hyperhomocysteinemia: with reference to its neuroradiological aspects // *Neuroradiology.* — 1995. — Vol. 37. — P. 403—411.
68. *Vandresse J. H., de Saint Hubert E., Evrard P.* Homocystinuria and carotid arteriography // *Neuroradiology.* — 1978. — Vol. 17. — P. 57—58.
69. *Vila N., Deulofeu R., Chamorro A., Piera C.* Plasma homocysteine levels in patients with ischemic cerebral infarction // *Med. Clin. (Barc.).* — 1998. — Vol. 110. — P. 605—608.
70. *Vorstman E., Keeling D., Leonard J., Pike M.* Sagittal sinus thrombosis in a teenager: homocystinuria associated with reversible antithrombin deficiency // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2002. — Vol. 44. — P. 498.
71. *Wicherink-Bol H. F., Boers G. H., Drayer J. I., Rosenbusch G.* Angiographic findings in homocystinuria // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 1983. — Vol. 6. — P. 125—128.
72. *Wilcken D. E., Wilcken B., Dudman N. P., Tyrrell P. A.* Homocystinuria — the effect of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309. — P. 448—453.
73. *Wilcken D. E. L.* Novel risk factors for vascular disease: the homocysteine hypothesis of cardiovascular disease // *J. Cardiovasc. Risk.* — 1998. — Vol. 5. — P. 217—221.
74. *Yap S.* Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2003. — Vol. 26. — P. 259—265.
75. *Yoo J., Chung C., Kang S.* Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis // *Stroke.* — 1998. — Vol. 29. — P. 2478—2483.