

А.Ю. Полушин, М.М. Одинак, С.Н. Янишевский,  
С.Ю. Голохвастов, Н.В. Цыган

## Гипергомоцистеинемия — предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Проанализированы современные источники литературы, посвященные одному из важнейших факторов риска цереброваскулярных заболеваний – гипергомоцистеинемии. Оценена встречаемость гипергомоцистеинемии в различных подтипах ишемического инсульта. Представлены генетические и негенетические маркеры метаболизма гомоцистеина. Проанализированы факторы, влияющие на изменение концентрации гомоцистеина в плазме крови. Показана важная роль аминокислоты в физиологических процессах, происходящих в организме, а также в патологических механизмах формирования цереброваскулярной недостаточности. Доказано наличие зависимости между повышением уровня гомоцистеина и объемом повреждения мозгового вещества у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта, что в свою очередь доказывает важность и необходимость как первичной, так и вторичной профилактической терапии витаминами группы В.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, подтипы инсульта, витаминотерапия, профилактика цереброваскулярных заболеваний, маркеры метаболизма гомоцистеина.

**Введение.** Исследования последних лет показали, что гомоцистеин является более информативным показателем развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем общий холестерин, и является независимым фактором в формировании как стенооокклюзирующих поражений магистральных артерий [4, 9, 19, 29, 33, 39, 47, 51, 53], тромбоза глубоких вен [2, 21, 22] и микроангиопатии [12, 23, 46], так и последующих цереброваскулярных событий, особенно у пациентов с заболеваниями коронарных артерий, почек, больных сахарным диабетом 2 типа [12, 31, 35, 39, 41, 43, 48]. У 9,6% пациентов с венозным тромбозом из известных факторов риска тромбообразования выявляется только гипергомоцистеинемия [7]. По данным ряда авторов [44, 50], повышение уровня гомоцистеина всего на 20–30% может приводить к необратимым последствиям, в том числе к ишемическому инсульту. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л от верхней границы нормы приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 60% у мужчин и 80% у женщин [52]. Также известно, что гипергомоцистеинемия сопровождается ряд онкологических заболеваний [2, 44, 49, 51].

Гипергомоцистеинемия относится к потенциально модифицируемым факторам риска церебрального инсульта, однако на сегодняшний день борьба с повышением уровня гомоцистеина ведется преимущественно в рамках вторичной профилактики с целью снижения риска развития повторного сосудистого события [1].

Исследование гомоцистеина началось с 1932 г., когда L. Butz и De Vigneaud [14] получили и описали серосодержащую аминокислоту, оказавшуюся про-

дуктом превращения метионина. Активное клиническое изучение гомоцистеина началось в 1962 г., после того, как в моче умственно отсталых детей выявили его высокий уровень [16, 24]. Впервые связь между гомоцистеинурией и сосудистыми расстройствами описал Gibson et al. [25] в 1964 г. В том же году Mudd et al. [36] описали генетический дефект (недостаточность) цистатионин-β-синтетазы, фермента, принимающего участие в обмене гомоцистеина. Клинически заболевание проявлялось повышением уровня гомоцистеина в крови и гомоцистинурией, тромбоэмболиями, множественными поражениями сосудов, что приводило к смерти в молодом возрасте. В 1969 г. K. McCully [34] показал связь между повышением уровня гомоцистеина в крови и ранним развитием атеросклероза. Им описано заболевание, характерными признаками которого были повышенная концентрация гомоцистеина в крови, прогрессирующий атеросклероз и нарушения свертываемости крови. На патологоанатомическом вскрытии обнаружено такие же повреждение и утолщение сосудистой стенки, как и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старческого возраста. Эта патология выявлялась у новорожденных с недостаточностью ферментов обмена гомоцистеина.

На исходе прошлого столетия было проведено множество исследований [45, 46], направленных на анализ проявлений гипергомоцистеинемии. При этом выяснилась одна закономерность: в течение жизни уровень гомоцистеина в крови постепенно повышается, что объясняется снижением экскреторной функции почек. Более высокие уровни гомоцистеина у мужчин связаны с большей мышечной массой, а

также с более часто встречающимся генетическим дефектом в системе работы фермента метилентетрагидрофолатредуктазы [5, 10].

Гомоцистеин является метаболитом, оказывающим одновременно атерогенное и тромбоваскулярное действия. Это серосодержащая аминокислота, известная совместно с цистеином и глутатионом как тиолы, играющие важную роль в метаболизме метионина и фолата [5, 6].

Общим свойством для всех тиолов является участие в реакциях с формированием дисульфидов. Реакции протекают в присутствии кобальта или меди. Основной метаболизм гомоцистеина протекает в печени, меньшая часть метаболизируется через почки. Гомоцистеин сам по себе является промежуточным звеном в метиониновом цикле, при котором генерируется метильная группа, необходимая во многих реакциях организма, связанных с метилированием. Получая метиловую группу от 5'-метилтетрагидрофолата с участием фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), гомоцистеин восстанавливается в метионин, что существенно для многих биохимических реакций, связанных с образованием белков, нуклеиновых кислот и креатинина. Альтернативным вариантом метилирования гомоцистеина является нецианкобаламин-зависимая трансформация с помощью другого фермента – бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы, который в основном протекает в печени и регулируется количеством холина. Последняя реакция не встречается в головном мозге и поэтому гипергомоцистеинемия в нервной системе может развиваться быстрее, чем в других органах и тканях.

Другой путь метаболизма гомоцистеина протекает через транссульфурирование. Эти реакции характерны для большинства тканей, за исключением головного мозга. Катализируются пиридоксаль-5-фосфат-зависимым ферментом цистатионин-β-синтазой с образованием цистеина, который в свою очередь окисляется с образованием таурина и неорганических сульфатов, востребованных в синтезе прямых антикоагулянтов – гепарина, гепаран-сульфата, а также хондроитин сульфата.

Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск развития тромбозов. Тромбогенное действие гомоцистеина может быть связано с неспецифическим ингибированием синтеза простаглицина, активацией фактора V, торможением активации протеина C, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кроме того, высокий уровень гомоцистеина ассоциирован с гиперагрегацией тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора – оксида азота (NO), индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток. В условиях гипергомоцистеинемии резко повышается уровень пероксинитрита, что значительно отягощает оксидативный стресс. Обнаружено также, что избыток

содержания меди в плазме существенно повышает ингибирующий потенциал гомоцистеина в отношении NO-зависимой релаксации артерий среднего калибра. В свою очередь, повышенный уровень гомоцистеина нарушает процесс синтеза белков, в том числе и церулоплазмينا. Этот патологический круг может играть серьезную роль в прогрессировании дегенеративных заболеваний нервной системы.

Кофакторами для реакций, связанных с обменом гомоцистеина могут служить цианкобаламин или фолат в случае реметилирования метионина, а также пиридоксаль в случае транссульфирования. Недостаток содержания кофакторов может приводить к вторичной гипергомоцистеинемии, приводящей к нарушению равновесия в системе коагуляции-фибринолиза [2, 6, 50].

Гипергомоцистеинурии и гипергомоцистеинемии связаны с дефектами в молекулах цистатионин-бета-синтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т) – замена цитозина на тимидин в позиции 677, что приводит к замене в апобелке этого фермента аланина на валин. Это наиболее изученный вариант полиморфизма гена МТГФР, при котором повышается гомоцистеин в крови. Дефекты М5, М10-МТГФР в зрелом возрасте отмечаются в 54% случаев среди всех тромбофилических нарушений и приводят к гипергомоцистеинемиям промежуточного и среднего уровня (больше 15 мкмоль/л). Однако, по некоторым данным, связь этой мутации в развитии цереброваскулярных заболеваний отмечена в 16% случаев [2, 27, 30, 37, 43].

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (А1298С) – вариант полиморфизма гена МТГФР с заменой аденина на цитозин в позиции 1298, не сопровождающийся повышением уровня гомоцистеина в крови. Однако сочетание гетерозиготности аллелей 677Т и 1298С сопровождается повышением уровня гомоцистеина в плазме, снижением уровня фолата и активности фермента МТГФР.

Различия в генотипах: разница между ТТ и СС генотипами МТГФР приводит к средней разнице гомоцистеина в 2 мкмоль/л, которые в свою очередь, по данным исследований, имеют 20% различие в риске развития инсульта. Самостоятельная разница между ТТ и СС генотипами по инульту составляет 26% [17].

Генотип ТТ имеет худший прогноз развития инсульта (по сравнению с СТ и СС). Относительный риск развития инсульта при носительстве аллели Т увеличивается на 17% (ОШ=1,17; 95% ДИ 1,09–1,26), при генотипе ТТ риск инсульта увеличивается на 37% (ОШ=1,37; 95% ДИ 1,15–1,64), совместно с другими факторами риска прогноз ухудшается в большей степени (аллель Т: ОШ=1,18; 95% ДИ 1,09–1,29; ТТ генотип: ОШ 1,48; 95% ДИ 1,22–1,8) [20].

Ген метионин-синтазы МТР (А2756G) – вариант полиморфизма с заменой аргинина на глутамин приводит к устойчивости V фактора к активированному протеину-С, и, как следствие, – к повышению

образования тромбина и устойчивости фибринового сгустка, это ведет к неуправляемому процессу свертываемости крови, что повышает риск возникновения острой почечной недостаточности и сердечнососудистых заболеваний.

Снижение в пище уровня пиридоксина, цианкобаламина, фолиевой кислоты вызывает гипергомоцистеинемию не только у гомозиготных носителей, но и у людей без мутации в генах обмена гомоцистеина (малобелковое питание ведет к усилению путей реметилирования гомоцистеина и торможению реакций транссульфирования) [2]. Значимая роль в развитии вторичной гипергомоцистеинемии отводится пищевым факторам, так как диета с низким содержанием витаминов может приводить к блокаде соответствующих метаболических путей. Сопутствующими факторами являются образ жизни, различные заболевания, прием препаратов, приводящих как к изменению концентрации витаминов в плазме крови, изменению активности ферментов, так и функции почек [43].

На уровень гомоцистеина в крови влияют:

- курение – вызывает снижение в крови витаминов  $V_6$ ,  $V_{12}$  за счет воздействия цианидов, содержащихся в сигаретном дыме. Каждая выкуренная за день сигарета увеличивает уровень гомоцистеина на 1% у женщин и на 0,5% у мужчин [43]. Более того, самая высокая корреляция гипергомоцистеинемии выявлена с артериальной гипертензией и курением;

- употребление кофе – кофеин способен угнетать метионинсинтазу. Среди мужчин 40–42 лет, употребляющих более 6 чашек крепкого кофе в день, концентрация гомоцистеина в крови на 19% выше, чем у непьющих; у женщин – на 28%;

- злоупотребление алкоголем – у страдающих алкоголизмом значительно снижено содержание витамина  $V_6$  в плазме крови и фолатов в эритроцитах; кроме того, этанол ингибирует активность метионинсинтазы в печени, способствуя увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови;

- нарушения функции почек – у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается снижение экскреции креатинина, увеличение экскреции фолатов;

- богатая белком пища увеличивает уровень гомоцистеина в плазме крови на 10–15% через 6–8 ч, что в том числе объясняет и более высокие показатели гомоцистеина в вечернее время [15, 38, 43];

- недостаточность пиридоксина, кобаламинов и фолатов может быть усилена, например, паразитированием *Helicobacter pylori*, что в случае малой эффективности пероральной терапии требует парентерального введения препаратов, а также подтверждения микробного паразитирования, затрудняющего усвоение препаратов [2].

К повышению гомоцистеина в крови приводят заболевания, снижающие всасывание витаминов (гастрит, язвенная болезнь, язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, энтерит и т.д.), а также сопровождающиеся большим числом делящихся клеток,

которые расходуют огромное количество метильных групп (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы; псориаз, системная красная волчанка, лимфобластный лейкоз и т.д.).

К временной гипергомоцистеинемии приводит применение закиси азота при выполнении общего наркоза (инактивирует метионинсинтазу); метотрексата (ингибирует дигидрофолатредуктазу); омега-3, метформина, антагонистов  $H_2$ -рецепторов (ингибируют абсорбцию кобаламина); изониазида, теофиллина (ингибируют пиридоксалькиназу); циклоспорина, фибратов (нарушают функцию почек); диуретиков (снижают клубочковую фильтрацию); метилпреднизолона (снижает концентрацию витамина  $V_6$ ); сульфаниламидов (вызывают дефицит фолиевой кислоты); эстраген-содержащих контрацептивов, противосудорожных препаратов (нарушают обмен фолиевой кислоты в печени); препаратов L-ДОПА (повышают процесс метилирования). Также отмечается временное повышение гомоцистеина после применения высоких доз никотиновой кислоты [26], длительной физической нагрузки, что иногда связывается с диетой, соблюдаемой спортсменами [3, 5, 11, 32, 42, 43].

К снижению гомоцистеина в плазме крови приводит использование в лечении д-пенициллина, н-ацетилцистенина (замена дисульфида), аналогов аденозина (ингибируют адогомоцистеингидролазу), эстрогено (в менопаузе), симвастатина (до конца неизвестный механизм) [3, 5, 43]. У 20% пациентов с ишемическим инсультом также отмечается снижение концентрации гомоцистеина в плазме крови [2, 28].

По результатам различных исследований [40, 50], определение нижнего значения гомоцистеина в крови однозначно (5 мкмоль/л). Считается, что до периода полового созревания уровни концентрации гомоцистеина у мальчиков и девочек примерно одинаковы (около 5 мкмоль/л). В период полового созревания уровень аминокислоты повышается до 6–7 мкмоль/л, у взрослых – 5–15 мкмоль/л (абсолютная норма). В современной литературе присутствие метаболита в крови определяется как независимый фактор риска тромбоваскулярной болезни при уровне циркулирующего в крови гомоцистеина превышающего 8–10 мкмоль/л, и уровень гомоцистеина 10–12 мкмоль/л у лиц с сопутствующими заболеваниями следует квалифицировать как умеренную гипергомоцистеинемию. На основании многочисленных исследований, доказывающих связь между повышением содержания гомоцистеина и развитием некоторых заболеваний, концентрация порядка 10 мкмоль/л (относительная норма) у взрослых была признана Всемирной организацией здравоохранения пограничной при диагностике заболеваний, т.е. свыше этого показателя у людей, входящих в группу риска, можно утверждать о наличии искомой болезни [3, 5, 50]. Считается, что после приема белковой пищи уровень гомоцистеина достигает пика в крови через 6–8 часов, а затем медленно (период полувыведения составляет 3–4 ч)

выводится из плазмы. Поэтому забор крови следует осуществлять натощак примерно после 12-часового голодания [2].

В первом триместре беременности уровень гомоцистеина не должен превышать 6 мкмоль/л, во втором – не более 4 мкмоль/л, в третьем – до 3 мкмоль/л. Повышение уровня гомоцистеина коррелирует с риском фетоплацентарной недостаточности, что в свою очередь может привести к невынашиванию беременности, мертворождению, выкидышам или преждевременным родам, врожденным аномалиям плода от незаращения нервной трубки до синдрома Дауна [43].

Считается, что у лиц пожилого возраста уровень гомоцистеина не должен превышать 13–15 мкмоль/л. Доказано, что недостаток фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, требуемых для ментальной функции мозга, вызывает когнитивную дисфункцию (в том числе деменцию и болезнь Альцгеймера), депрессии у пожилых людей [18, 43]. У женщин период накопления гомоцистеина наблюдается позже и чаще всего связан с менопаузой [40].

Различают несколько форм гипергомоцистеинемии по тяжести: легкая (промежуточная) форма гипергомоцистеинемии (15–30 мкмоль/л), умеренная форма (31–100 мкмоль/л), тяжелая форма (>100 мкмоль/л). При достижении уровня гомоцистеина в крови до 100 мкмоль/л, аминокислота также наблюдается в моче [24, 43]. Среди причин, ведущих к легкой форме, называют нерациональное питание, в том числе, как ни странно, вегетарианство, а также образ жизни (гиподинамию), мутацию гена МТГФР (С677Т), легкую недостаточность фолатов и кобаламина в организме, почечную недостаточность, применение препаратов, временно повышающих концентрацию гомоцистеина в плазме крови. Причины гипергомоцистеинемии средней тяжести (умеренная форма) – умеренная недостаточность фолатов и кобаламина в организме, полиморфизм МТГФР в сочетании с дефицитом фолиевой кислоты, нарушение функции почек. К тяжелой форме чаще всего приводит острая недостаточность кобаламина [2, 43].

**Цель исследования.** Определить взаимосвязи объема поражения головного мозга с концентрацией гомоцистеина у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** Уровень гомоцистеина исследован у 43 пациентов (32 мужчины, 11 женщин в возрасте  $56 \pm 7,5$  лет) с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу, поступивших в клинику нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в первые сутки после дебюта заболевания. У всех обследованных был установлен подтип ишемического инсульта по TOAST (Trial of organization in acute stroke treatment) [8]: атеротромботический – 14, кардиоэмболический – 16, по неизвестной причине (по нескольким причинам) – 3 (в данную подгруппу включены только пациенты с

тромбофилией и стеноклатизирующим поражением магистральных артерий), пациенты с лакунарным подтипом (n=10). Оценка неврологического дефицита пациентов производилась с использованием модифицированной шкалы инсульта Национального института здоровья (National institutes of health stroke scale – NIHSS) [13]. Полученные данные соотносились с размерами ишемического очага исследуемых пациентов. Объем выявленных изменений интенсивности магнитно-резонансного сигнала рассчитывался по данным режима времени релаксации (Т) Т1- и Т2-взвешенных изображений (ВИ). Объем уже сформировавшегося ишемического очага преимущественно рассчитывался по данным Т2-ВИ. Для более точного подсчета объема свежей ишемической зоны, по данным магнитно-резонансной томографии, использовалась формула неравностороннего эллипсоида  $4/3\pi \times 3R$ . Данную формулу применяли на основании анализа описаний снимков.

**Результаты и их обсуждение.** Показано, что в подгруппе пациентов с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта 6 (42,9%) пациентов имели уровень гомоцистеина крови, превышающий референтные значения в два раза (средняя величина  $25,97$  мкмоль/л). Средний объем очага поражения составил  $37,7 \pm 4,3$  см<sup>3</sup>, что статистически достоверно отличалось от показателей пациентов без гипергомоцистеинемии ( $p < 0,05$ ). В данной группе выявлена сильная положительная корреляционная связь между концентрацией гомоцистеина и объемом ишемического очага ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,0048$ ).

Среди пациентов с кардиоэмболическим подтипом у трех уровень гомоцистеина в плазме крови превышал 20 мкмоль/л; у 5 (31,25%) пациентов уровень гомоцистеина колебался между 10 и 19 мкмоль/л (в среднем  $15,6$  мкмоль/л). В этой группе также обнаружена сильная положительная корреляция между уровнем гомоцистеина в крови и объемом повреждения головного мозга ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,05$  при объеме  $29,7 \pm 6,1$  см<sup>3</sup>).

В группу пациентов с инсультом по редкой причине вошли двое пациентов с мутацией генов метаболизма гомоцистеина (МТГФР (А1298С и С677Т) и МТР (А2756G)), с уровнем гомоцистеина >40 мкмоль/л; у 1 пациента был зафиксирован показатель 12,18 мкмоль/л. В данной группе пациентов статистическая обработка не проводилась вследствие малого числа наблюдений.

Имеющиеся размеры ишемических очагов и невыраженный неврологический дефицит не позволил включить в полное исследование пациентов с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Пациенты с данным подтипом значимого увеличения гомоцистеина не имели: в среднем уровень гомоцистеина колебался от 14 до 16 мкмоль/л (70%, у остальных – менее 9 мкмоль/л).

Получить прямую зависимость между уровнем неврологического дефицита (с использованием шкалы

инсульта NIHSS) и уровнем гомоцистеина в общей группе пациентов не удалось (уровень доказательности  $p=0,062$ ). Прямая зависимость между объемом ишемического очага (эллипсоид) и баллом по NIHSS при поступлении отмечена лишь для атеротромботического подтипа ишемического инсульта ( $p=0,0048$ ). Сопоставление неврологических данных по балльной шкале (NIHSS) у пациентов на фоне повышенного и нормального уровня гомоцистеина представлено в таблице.

Таблица  
**Уровень неврологического дефицита (по NIHSS) в группах разных подтипов ишемического инсульта на фоне повышенного и нормального уровня гомоцистеина, M±s**

Подтип инсульта	Балл по NIHSS		$p \leq 0,05$
	гипергомоцистеинемия	норма	
Атеротромботический	21±2,1	14±1,6	0,002
Кардиоэмболический	16±1,8	13±5,6	0,051
По редким причинам	12±4,5	11±3,7	0,666

**Заключение.** Показано, что пациенты с атеротромботическим подтипом инсульта с сопутствующей гипергомоцистеинемией, как правило, имеют более обширное поражение вещества головного мозга ( $p < 0,05$ ).

Учитывая важность рассматриваемого фактора риска возникновения цереброваскулярных заболеваний, необходимо обращать внимание на нарушение обмена гомоцистеина при проведении первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Это предполагает ведение здорового образа жизни с ограничением продуктов повышающих уровень гомоцистеина, отказ от вредных привычек, соблюдение рационального питания с увеличенным потреблением продуктов растительного происхождения, богатых фолиевой кислотой и витаминами группы В. Целесообразен контроль уровня гомоцистеина у пациентов, которым необходимо принимать лекарственные средства, ассоциированные с нарушением обмена гомоцистеина (препараты I-DOPA, метформин, карбамазепин, блокаторы водородной помпы и антагонисты  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, эстроген-содержащие оральные контрацептивы).

### Литература

1. Виленский, Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом / Б.С. Виленский. – СПб.: Изд-во «Фолиант». – 2005. – С. 81–82.
2. Жлоба, А.А. Выявление и лечение гипергомоцистеинемий / А.А. Жлоба, В.В. Никитина // Пособие для врачей. – М.: Дружба народов, 2004. – 40 с.

3. Кошелев, Ю.А. Гомоцистеин. Роль в патологии / Ю.А. Кошелев, Г.И. Костюченко. – М. – 2005. – 17 с.
4. Мирошниченко, И.И. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И.И. Мирошниченко [и др.] // Росс. мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 224–228.
5. Одинак, М.М. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В / М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, И.А. Вознюк. – 2008. – 10 с.
6. Хеннерици, М. Г. Инсульт: клиническое руководство: пер. с англ. / М. Г. Хеннерици, Ж. Богуславски, Р. Сакко. – М.: МЕДпресс-информ. – 2008. – С. 22.
7. Шмелева, В.М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / В.М. Шмелева. – СПб., 2010. – 286 с.
8. Adams, H.P. Jr. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams H.P. Jr. [et al.] // Dep. of neurol., Univ. of iowa. Stroke. – 1993. – Vol. 24 (1). – P. 35–41.
9. Andersson, A. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications / A. Andersson, R.H. Allen // Clin. Chem. – 1993. – Vol. 39. – P. 1764–1779.
10. Bolander-Gouaille, C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism / C. Bolander-Gouaille // Springer verlag France. – 2002. – P. 217.
11. Bostom, A.G. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardi-ovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study / A.G. Bostom [et al.] // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 1997. – Vol. 17. – P. 2554–2558.
12. Boushey, C. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes / C. Boushey [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049–1057.
13. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott [et al.] // Stroke. – 1989. – Vol. 20. – P. 864–870.
14. Butz, L. Isolation of methionine by enzymatic hydrolysis / L. Butz, De Vigneaud // J. biol. chem. – 1932. – Vol. 94. – P. 641–45.
15. Carmel, R. Folate deficiency. Homocysteine in health and disease / R. Carmel, D.W. Jacobsen [et al.] // Cambridge, UK: Cambridge university press. – 2001. – P. 271–288.
16. Carson, N.A. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland / N.A. Carson, D.W. Neill // Arch. dis. child. – 1962. – Vol. 37. – P. 505–513.
17. Casas, J.P. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomization / J.P. Casas [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365 (9455). – P. 224–232.
18. Castillo Lancellotti, C. Effect of folate and related nutrients on cognitive function in older people; systematic review / C. Castillo Lancellotti, J.A. Tur Mar, R. Uauy Dagach // Nutr Hosp. – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 90–102.
19. Clarke, R. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease / R. Clarke [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1149–1155.
20. Cronin, S. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke evidence from a cumulative meta-analysis / S. Cronin, K.L. Furie, P.J. Kelly // Stroke. – 2005. – Vol. 36 (7). – P. 1581–1587.
21. Den Heijer, M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis // M. Den Heijer [et al.] // The New England journal of medicine. – 1996. – Vol. 334, № 12. – P. 759–762.
22. Falcon, C.R. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis / C.R. Falcon [et al.] // Arterioscler thromb. – 1994. – Vol. 14. – P. 1080–1083.
23. Fassbender, K. Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy / K. Fassbender [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1586–1587.

24. Gerritsen, T. The identification of homocysteine in the urine // T. Gerritsen, J.G. Vaughn, H.A. Weisman // Biochem biophys res commun. – 1962. – Vol. 9. – P. 493–496.
25. Gibson, J.B. Pathological finding in homocystinuria / J.B. Gibson [et al.] // J. clin. Pathol. – 1964. – Vol. 17. – P. 427–437.
26. Gorelic, P. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: An in-vited review / P. Gorelic // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 862–875.
27. Guttormsen, A.B. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothioli compounds are related to food intake in healthy subjects / A.B. Guttormsen [et al.] // J. nutr. – 1994. – Vol. 124. – P. 1934–1941.
28. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis / JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2015–2022.
29. Kang, S.S. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease / S.S. Kang, P.W.K. Wong, M.R. Malinow // Annu. rev. nutr. – 1992. – Vol. 12. – P. 279–298. – 1995. – Vol. 24. – P. 704–709.
30. Klerk, M. MTHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis / M. Klerk [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2023–2031.
31. Knekt, P. Homocysteine and major coronary events: a prospective population study amongst women / P. Knekt [et al.] // J. intern. med. – 2001. – Vol. 249. – P. 461–465.
32. Konig, D. Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B12 / D. Konig [et al.] // Ann. nutr. metab. – 2003. – Vol. 47. – P. 114–118.
33. Malinow, M.R. Role of plasma homocyst(e) in arterial occlusive disease / M.R. Malinow, M.J. Stampfer // Clin. chem. – 1994. – Vol. 40. – P. 857–858.
34. McCully, K.S. Vascular pathology of homocystinemia: Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. A.M. J. Pathol. – 1969/ – Vol. 56. – P. 111.
35. Moat S.J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? Ann. clin. biochem. – 2008/ – Vol. 45. – P. 345–348.
36. Mudd, S.H. Homocystinuria: an enzymatic defect / S.H. Mudd [et al.] // Scienc. – 1964. – Vol. 143. – P. 1443–1445.
37. Naess, I.A. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population-results from the HUNT 2 study / I.A. Naess [et al.] // Br. j. haematol. – 2008. – Vol. 141. – P. 529–535.
38. Nurk, E. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study / E. Nurk [et al.] // J. nutr. – 2001. – Vol. 131. – P. 1214–1216.
39. Nygård, O. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygård [et al.] // N. Engl. j. med. – 1997. – Vol. 337. – P. 230–236.
40. Nygård, O. Total Plasma Homocysteine and Cardiovascular Risk Profile The Hordaland Homocysteine Study-Inger / O. Nygard, S.E. Vollset, H. Refsum // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1526–1533.
41. Petri, M. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus / M. Petri [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1120–1124.
42. Real, J.T. Effects of maraphon running on plasma total homocysteine concentration / J.T. Real [et al.] // Nutr. metab. cardiovasc. dis. – 2005. – Vol. 15. – P. 134–137.
43. Refsum, H. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion // H. Refsum [et al.]. Clinical chemistry. – 2004. – Vol. 50 (1). – P. 3–32.
44. Robinson, K. Low circulating folate and vitamin b6 concentrations risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease / K. Robinson [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 437–443.
45. Rosenblatt, D.S. Inherited disorders of folate transport and metabolism / D.S. Rosenblatt // The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. – New York: McGraw Hill. – 1995. – P. 3111–3128.
46. Rozen, R. Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate deficiency / R. Rozen // J. inherit. metab. dis. – 1996. – Vol. 19. – P. 589–594.
47. Selhub, J. Association between plasma homocysteine concentrations and extra-cranial carotid-artery stenosis / J. Selhub [et al.] // N. Engl. j. med. – 1995. – Vol. 332. – P. 286–291.
48. Stehouwer, C.D. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria / C.D. Stehouwer [et al.] // Kidney int. – 1999. – Vol. 55. – P. 308–314.
49. Tsai, A.W. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydro-folate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) / A.W. Tsai [et al.] // Am. j. hematom. – 2003. – Vol. 72 (3). – P. 192–200.
50. Van Beynum, I.M. Hyperhomocystinemia: a risk factor for ischemic stroke in children / I.M. Van Beynum [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2070–2072.
51. Van den Berg, M. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology / M. Van den Berg. – 1996. – Vol. 16. – P. 165–171.
52. Virtanen, J.K. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the kuopio ischaemic heart disease risk factors (KIHD) study / J.K. Virtanen, S. Voutilainen, G.J. Alfthan // Intl. med. – 2005. – Vol. 257. – P. 255–262.
53. Zhang, S.M. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer // S.M. Zhang [et al.] // J. of the nat. cancer inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 373–380.

A. Yu. Polushin, M.M. Odinak, S.N. Yanishevsky, S. Yu. Golokhvastov, N.V. Tsygan

### Hyperhomocysteinemia as predictor of stroke severity on background of extensive brain substance damage

**Abstract.** We analyzed existing sources of literature to one of the most important factors of risk of cerebrovascular diseases – hyperhomocysteinemia. We estimated incidence of hyperhomocysteinemia in the different subtypes of ischemic stroke. We presented genetic and non-genetic renal markers metabolism of homocysteine. The factors influencing the change of concentration of homocysteine in the blood plasma were analyzed. Important role of amino acids in the physiological processes in the body is shown, and pathological mechanisms of formation of cerebrovascular insufficiency are examined. It is proved that there is dependence between increased levels of homocysteine and the amount of damage to the brain substance in patients with atherothrombotic stroke subtype, which, in its turn, proves the importance and necessity of both primary and secondary preventive therapy vitamins of group B.

**Key words:** ischemic stroke, homocysteine, hyperhomocysteinemia, subtypes of stroke, vitamin therapy, prevention of cerebrovascular diseases, markers metabolism of homocysteine.

Контактный телефон: +7-911-816-75-59; e-mail: alexpolushin@yandex.ru