

# Особенности метаболизма гомоцистеина и состояния системы гемостаза у пациентов в остром периоде кардиоэмболического инсульта

С.К. Евтушенко, Д.А. Филимонов, В.А. Симонян

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Учебно-научный институт последипломного образования

**Резюме.** У статті наведено результати визначення рівня гомоцистеїну, а також характеру його зв'язку з основними показниками системи гемостазу в гострому періоді кардіоемболічного ішемічного інсульту. Проведене обстеження 38 хворих з верифікованим ішемічним кардіоемболічним інсультом показало, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним предиктором високого ризику кардіоемболічного інсульту. Встановлено, що гострий період кардіоемболічного інсульту асоціюється з гіпергомоцистеїнемією і підвищенням прокоагулянтної активності крові. Виявлено кореляційний взаємозв'язок рівня гомоцистеїну з АДФ-агрегацією тромбоцитів ( $r=0,41$ ;  $p=0,039$ ), з активністю антитромбіну-III ( $r=0,51$ ;  $p=0,029$ ), вмістом у крові РФМК ( $r=0,24$ ;  $p=0,021$ ). В існуючі схеми терапії ішемічного інсульту запропоновано внести зміни, що сприяють регресу прокоагулянтної активності крові.

**Ключові слова:** кардіоемболічний ішемічний інсульт, гомоцистеїн, система гемостазу.

Несмотря на значительные достижения в понимании этиологии и патогенеза острых нарушений мозгового кровообращения, сегодня по-прежнему остаются актуальными проблемы высокой заболеваемости и смертности в результате инсульта. По данным многочисленных эпидемиологических исследований последних лет, в мире инсульт занимает одно из ведущих мест в структуре смертности, а в ряде стран центральной и восточной Европы данные показатели ухудшаются. К сожалению, и в будущем прогнозируется дальнейший рост летальности от инсульта [19].

Понимание этиологических факторов, способствующих развитию инсульта, привело к формированию понятия «гетерогенный ишемический инсульт». Сегодня атеротромботический подтип ишемического инсульта по-прежнему занимает лидирующее место среди остальных подтипов, однако в течение последних десятилетий наблюдается тенденция к увеличению случаев инсульта, связанных с кардиальной эмболией [19].

Традиционное представление о цереброваскулярной патологии связывают с повышенным артериальным давлением, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, избыточным весом, нарушениями ритма сердца, гиподинамией [21]. Однако крупномасштабное исследование ВОЗ MONICA,

проводимое в 21 стране мира, показало, что данные факторы полностью не объясняют развитие ряда сосудистых заболеваний, особенно в молодом возрасте [17]. Сегодня уже не возникает сомнения в том, что методы первичной и вторичной профилактики инсультов, основанные на коррекции общеизвестных факторов, не являются достаточно эффективными [2]. Вместе с тем в настоящее время все больше внимания посвящено возрастающей роли тромбофилий и метаболических нарушений в развитии инсультов у лиц молодого возраста и детей [1, 3]. Одной из причин поражения усиления коагуляционной способности крови является патологическое повышение уровня гомоцистеина [8, 12, 14, 24].

Гомоцистеин как аминокислота описан в 1932 г. Винсентом де Винью, однако впервые о патологической роли гомоцистеина в развитии сосудистой патологии заговорил Килмер МакКалли в 1969 г., наблюдая несколько случаев патологии хрусталика, костей, умственной отсталости и частых тромбоэмболий в младенческом возрасте на фоне повышенного содержания гомоцистеина в моче. Проведенные позже многочисленные исследования подтвердили данную гипотезу [15, 16, 22].

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, синтезируемую эндогенно из метионина [9]. Гомоцистеин не является витамином и не входит в состав белков организма человека.

© С.М. Кузнецова<sup>1</sup>, В.М. Школьник<sup>2</sup>, А.И. Кальбус<sup>2</sup>

Биохимическая значимость гомоцистеина заключается в возможности синтеза цистеина и альфа-кетобутирата, предшественника ацетил-коэнзима А, важного компонента цикла Кребса [20]. Обмен гомоцистеина основан на двух биохимических константах – реметилировании и транссульфировании, именно баланс между этими механизмами и определяет его уровень [9]. Для функционирования обоих путей необходима достаточная концентрация витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, которые выступают как коферменты в реакциях реметилирования и транссульфирования [9, 26].

К патологическому накоплению гомоцистеина могут приводить как генетически детерминированные дефекты в ферментах, участвующих в вышеперечисленных реакциях, так и недостаток витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в пищевом рационе [10, 15, 26]. При исследовании полиморфизма по гену метилентетрагидрофолатредуктазы установлено, что у 10–16% популяции наблюдается гомозиготность по варианту ТТ, носители этого варианта характеризуются повышенным содержанием гомоцистеина [25]. Недостаточность витаминов группы В также является достаточно распространенным явлением в Украине [4], развитых и развивающихся странах [18, 23]. Таким образом, создаются предпосылки для широкого распространения гипергомоцистеинемии в популяции.

Согласно современным представлениям, кроме физиологической функции, гомоцистеин обладает многокомпонентным патогенетическим действием. Он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления [14, 24]. Его накопление приводит к разрыхлению стенок артерий, образованию локальных дефектов в эндотелии, что в свою очередь ведет к оседанию на сосудистую стенку холестерина и кальция [14].

Гомоцистеин является потенциальным прокоагулянтном благодаря способности ингибировать антитромбин III, протеин С и активировать V и XII факторы, что имеет особую важность в развитии атеротромботических и кардиогенных ишемических инсультов [7, 8, 14, 24]. Воздействуя на тканевое дыхание и вызывая окисление липопротеидов низкой плотности и других компонентов атеросклеротической бляшки, гомоцистеин провоцирует оксидантный стресс в эндотелиальных клетках [14]. Кроме того, ингибируя фермент NO-синтазу, он блокирует синтез оксида азота – мощного эндогенного вазодилатора [13].

Проведенные клинические исследования аргументированно доказали, что гомоцистеин является независимым высокоинформативным предиктором цереброваскулярных заболеваний [8, 26]. Повышение уровня гомоцистеина более 12 мкмоль/л (при норме 4,6–9,9 мкмоль/л) связано с увеличением риска сосудистых катастроф более чем в 2 раза [6]. Имеются данные, что снижение гомоцистеина уменьшает риск возникновения инсульта [10, 15].

Вместе с тем в литературе встречаются и противоречивые сведения о влиянии гомоцистеинемии на развитие ишемического инсульта [16, 22]. Однако следует заметить, что в большинстве исследований не выделялся подтип ишемического инсульта, не прослеживалась динамика гомоцистеинемии в острый и подострый периоды, а анализ уровня гомоцистеина проводился не комплексно, а лишь с отдельными про- и антикоагулянтными факторами.

В литературе мы не обнаружили исследований, направленных на изучение роли гомоцистеина в развитии кардиоэмболического инсульта, что особенно важно, так как формирование эмбола при этом подтипе инсульта является результатом дисбаланса различных компонентов системы гемостаза, реализующегося в том числе и через патологическое действие гомоцистеина.

В этой связи и была поставлена задача – оценить влияние гомоцистеина на состояние как свертывающей, так и противосвертывающей систем гемостаза в острый период кардиоэмболического ишемического инсульта, преимущественно у лиц молодого возраста.

**Цель работы** – определение уровня гомоцистеина и его взаимосвязи с показателями системы гемостаза (активность антитромбина-III, аденозиндифосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген) у пациентов в остром периоде кардиоэмболического ишемического инсульта и разработка медикаментозной коррекции.

## Материалы и методы

В отделении ангионеврологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины мы наблюдали 38 пациентов (в возрасте от 48 до 57 лет, 18 женщин и 20 мужчин) с верифицированным кардиоэмболическим ишемическим инсультом в остром периоде, обусловленным нарушением ритма сердца, поражением клапанов или врожденными аномалиями сердца. В группу сравнения вошли 32 пациентов (в возрасте от 45 до 53 лет, 15 женщин и 17 мужчин) с атеротромботическим ишемическим инсультом, обусловленным атеросклеротическим поражением сонных артерий. Верификация подтипа инсульта проводилась на основании международных критериев TOAST. Контрольную группу составили 14 относительно здоровых лиц, которым в связи с различными неспецифическими жалобами (головокружение, головные боли и др.) была проведена МР-томография головного мозга, не выявившая очаговых изменений.

Всем пациентам проведен тщательный неврологический осмотр с применением шкал NIHSS, индекса Бартел. Дополнительные методы обследования включали МРТ головного мозга с МР-ангиографией, триплексное сканирование МАГ. Особое внимание уделялось ультразвуковому исследованию сердца (Эхо-КГ). При наличии показаний выполнялось холтеровское мониторирование ЭКГ.

Помимо общеклинических анализов, развернутой липидограммы, проводили иммуноферментный анализ уровня гомоцистеина плазмы (иммунохимический анализатор АБВОТТ Architect i2000 с хемилюминесцентной технологией Chemiflex). Также выполнялась развернутая коагулограмма, включавшая оценку аденозиндифосфат-индуцированной агрегации (АДФ-АГ) тромбоцитов (в качестве индуктора агрегации применяли 2,5 мкМ аденозиндифосфата), содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), фибриногена, активности антитромбина-III (АТ-III). Исследования гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре Humaclot DUO с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory (США). Мониторинг показатели гомоцистеина и системы гемостаза проводили в первые, седьмые и двадцать восьмые сутки.

Результаты обрабатывали статистически с применением программных пакетов Microsoft Excel 14.0 и IBM SPSS 12.0. Для оценки влияния факторов риска на развитие ишемического инсульта применялся множественный регрессионный анализ. С учетом небольшого объема выборки для оценки различий между исследуемыми группами применялись непараметрические тесты с расчетом U-критерия Манна-Уитни.

## Результаты и их обсуждение

Проведенный неврологический осмотр показал, что ведущими клинико-неврологическими синдромами в обследуемых группах были выраженный или глубокий гемипарез, сенсорные нарушения, речевые расстройства. Статистически значимые различия в показателе тяжести инсульта по шкале NIHSS в обследуемых группах не были выявлены.

Комплексное клиническое обследование позволило нам идентифицировать имеющиеся у пациентов факторы риска развития инсульта.

Таким образом, ведущими факторами, способствовавшим развитию кардиоэмболического

**Таблица 1** Показатели тяжести инсульта по шкале NIHSS в исследуемых группах в 1-е сутки пребывания в стационаре

NIHSS	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=32)	p
Сумма баллов	14,3±1,65	12,9±1,37	> 0,05

Примечание. NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale)

ишемического инсульта являлись нарушения ритма сердца, а также поражение клапанного аппарата сердца. При этом в обеих исследуемых группах пациенты имели такие факторы риска развития инсульта, как курение, артериальная гипертензия, ИБС, гипергомоцистеинемия. Установлено, что развитие как кардиоэмболического, так и атеротромботического подтипов ишемического инсульта ассоциируется с высоким уровнем гомоцистеина.

Проведенный статистический анализ с применением модели множественной регрессии, показал, что высокий уровень гомоцистеина является независимым фактором риска развития кардиоэмболического инсульта у пациентов в основной группе (ОШ=4,19; 95% ДИ 1,95-18,79; p<0,05). Артериальная гипертензия являлась независимым фактором риска инсульта в обеих исследуемых группах (в основной группе ОШ=5,49; 95% ДИ 2,31-20,05; p<0,05; в группе сравнения ОШ=4,78; 95% ДИ 1,98-17,34; p<0,05).

Анализ показателей системы гемостаза показал, что склонность к гиперкоагуляции имеется как у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, так и у больных с атеротромботическим инсультом. Как видно из нижеприведенной таблицы 3, нарушения гемостаза у больных обеих групп в остром периоде инсульта представлены снижением активности антитромбина-III, усилением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышенным содержанием РФМК и фибриногена. Тем не менее, кардиоэмболический инсульт более тесно, чем атеротромботический, ассоциируется с повышением уровня РФМК и

**Таблица 2** Факторы риска развития инсульта у обследуемых пациентов

Факторы риска	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=32)	Контрольная группа (n=14)
Курение	13 (34%)	11 (34%)	4 (29%)
Артериальная гипертензия	16 (42%)	17 (53%)	2 (14%)
Сахарный диабет II типа	6 (16%)	8 (25%)	0 (0%)
Гиперхолестеринемия	24 (63%)	28 (87%)	3 (21%)
Критический каротидный стеноз (>70%)	2 (5%)	5 (16%)	0 (0%)
Некритический каротидный стеноз (<55%)	15 (39%)	27 (84%)	0 (0%)
Метаболический синдром	11 (29%)	9 (28%)	1 (7%)
Ишемическая болезнь сердца	24 (63%)	18 (56%)	0 (0%)
Ишемическая болезнь сердца со стенокардией напряжения	11 (28%)*	4 (12%)	0 (0%)
Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, э/с аритмия)	23 (60%)*	0 (0%)	0 (0%)
Поражение клапанов сердца (стеноз или недостаточность выше I ст.)	11 (28%)*	2 (6%)	2 (14%)
Пороки сердца (открытое овальное окно, аневризма межжелудочковой перегородки)	4 (10%)*	0 (0%)	0 (0%)
Уровни гомоцистеина	15,37±0,76**	16,07±0,61**	10,21±1,42

Примечание. \* Показатели в основной группе и группе сравнения имеют статистически значимые различия (p<0,05). \*\*Уровни гомоцистеина в группах сравнения и контрольной группе статистически значимо отличаются (p<0,05)

**Таблиця 3** Показатели системы гемостаза в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=32)	Контрольная группа (n=14)
АДФ-АГ, %	78,4±3,17 <sup>1</sup>	75,6±2,64 <sup>1</sup>	47,5±1,7
РФМК, мг/100 мл	11,2±1,89 <sup>1,2</sup>	5,82±0,56	3,38±0,14
Фибриноген, г/л	6,45±0,28	5,89±0,78	2,9±1,56
Активность антитромбина-III, %	69,7±4,31 <sup>1,2</sup>	86,1±4,79 <sup>1</sup>	93,0±11,2

Примечание. АДФ-АГ – аденозиндифосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов. РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы. <sup>1</sup> – показатели статистически значимо отличаются по сравнению с контрольной группой (p<0,05). <sup>2</sup> – показатели в основной группе статистически значимо отличаются от аналогичных показателей в группе сравнения (p<0,05)

снижением активности антитромбина-III, что свидетельствует о повышении тромбогенной активности крови на фоне снижения функции естественных антикоагулянтных механизмов при данном подтипе ишемического инсульта.

Проведенный корреляционный анализ выявлял статистически значимую взаимосвязь уровня гомоцистеина с АДФ-агрегацией тромбоцитов в основной группе (r=0,41; p=0,039) и в группе сравнения (r=0,39; p=0,041), с активностью антитромбина-III в основной группе (r=0,51; p=0,029), содержанием в крови РФМК в основной группе (r=0,24; p=0,021), что свидетельствует о влиянии гомоцистеина на активность свертывающей и, особенно, противосвертывающей системы гемостаза, преимущественно за счет ингибирования антитромбина-III.

Всем пациентам получали базисную терапию ишемического инсульта в соответствии с общепринятыми протоколами. В зависимости от показаний пациенты основной группы в остром периоде кардиоэмболического инсульта получали варфарин или эноксипарин с последующим переходом на ривароксбан или дабигатран согласно стандартным схемам. Пациенты в с атеротромботическим инсультом в группе сравнения получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-150 мг в сутки.

Полученные результаты, подтверждающие прокоагулянтную активность гомоцистеина, диктовали необходимость проведения в основной группе терапии,

направленной на снижение его уровня. С учетом данных литературы о влиянии витаминов группы В на активность основных ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина – цистатионинсинтазу и метилтрансферазу [10, 12, 15], помимо базисной терапии, пациентам в контрольной группе назначались инъекции нейробиона 3,0 в/м через день №7 с последующим переходом на прием 1 таб. 2 р/д в течение месяца, а также фолиевая кислота 5 мг в сутки.

К моменту выписки пациента из неврологического отделения было проведено повторное клинико-лабораторное исследование, результаты которого представлены в табл. 4 и 5.

Как видно из приведенных выше таблиц, в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом отмечается уменьшение уровня РФМК и увеличение активности антитромбина-III, что свидетельствует о регрессе состояния гиперкоагуляции. В обеих группах на фоне терапии витаминами группы В и фолиевой кислотой отмечается статистически значимое уменьшение уровня гомоцистеина.

Данные неврологического статуса соответствовали динамике лабораторных показателей. Динамика неврологического дефицита согласно шкалам NIHSS в исследуемых группах представлена в таблице 6.

После проведенного лечения состояние большинства пациентов улучшилось: несколько регрессировал гемипарез, улучшилась речь, функция передвижения и самообслуживания.

После выписки из неврологического отделения помимо общепринятой схемы вторичной профилактики инсульта (прием антикоагулянтов по показаниям, аторвастатина 20-40 мг в сутки, аспирин 75-150 мг в сутки или клопидогреля 75 мг в сутки, гипотензивных препаратов, ограничение соли, контроль АД), пациентам было рекомендовано соблюдать диету с высоким содержанием витаминов группы В (зеленые овощи, бобовые, нежирное мясо, рыба, ограничение творога), принимать курсы фолиевой кислоты и витаминов группы В табле-

**Таблиця 4** Динамика показателей системы гемостаза в исследуемых группах на 1-е и 28-е сутки пребывания в стационаре

Показатель	Основная группа (n=38)			Группа сравнения (n=32)		
	1-е сутки	28-е сутки	p	1-е сутки	28-е сутки	p
АДФ-АГ, %	78,4±3,17	54,12±5,31	p>0,05	75,6±2,64	42,8±2,91*	p<0,05
РФМК, мг/100 мл	11,2±1,89	4,41±2,03*	p<0,05	5,82±0,56	5,12±0,84	p>0,05
Фибриноген, г/л	6,45±0,28	4,79±0,67	p>0,05	5,89±0,78	4,24 ±0,76	p>0,05
Активность антитромбина-III, %	69,7±4,31	90,1±5,74*	p<0,05	86,1±4,79	94,52±3,26	p>0,05

Примечание. АДФ-АГ – аденозиндифосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов. РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы. \*Показатели в 1-е и 28-е сутки статистически значимо отличаются

**Таблиця 5** Динамика уровня гомоцистеина в исследуемых группах на 1-е и 28-е сутки пребывания в стационаре

Показатель	Основная группа (n=38)			Группа сравнения (n=32)		
	1-е сутки	28-е сутки	p	1-е сутки	28-е сутки	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,37±0,76	10,67±1,29	p<0,05	16,07±0,61	12,2±1,28	p<0,05

Примечание. Значения показателей гомоцистеина в исследуемых группах в 1-е и 28-е сутки статистически значимо отличаются (p<0,05)



тировано в течение месяца в весенне-осенний периоды, а также контроль уровня гомоцистеина, коагулограммы, липидограммы 1 раз в месяц в течение 6 месяцев и далее 1 раз в квартал. Также, учитывая достоверный регресс

прокоагулянтной активности крови на фоне гомоцистеин-снижающей терапии, возможно уменьшение доз антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов под контролем показателей свертывания на фоне соблюдения вышеуказанной диеты и курсового приема витаминов группы В и фолиевой кислоты.

## Выводы

Проведенное исследование показало, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития кардиоэмболического инсульта. Установлено, что острый период кардио-эмболического инсульта ассоциируется с гипергомоцистеинемией, повышением уровня растворимых фибриномономерных комплексов и снижением активности антитромбина-III, что свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции при данном подтипе инсульта. Согласно полученные данным, гомоцистеин увеличивает тромбогенный потенциал крови за счет повышения агрегационной способности тромбоцитов и угнетения антикоагуляционных механизмов, в частности активности антитромбина-III. Помимо общепринятой схемы, рекомендуется включение в состав комплексной терапии кардио-эмболического инсульта витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в острый и подострый периоды, что способствует снижению тромбогенной активности крови и является одним из важных механизмов вторичной профилактики инсульта, особенно у лиц молодого и трудоспособного возраста.

## Список использованной литературы

1. Дзяк Л.А. Инсульт у пациентов молодого возраста / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // Практическая ангионеврология. - 2010. - № 2. - С. 9 - 14.
2. Евтушенко С.К. Введение в кардионеврологию / С.К. Евтушенко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. // - 2005. - Т. 1. - № 1. - С. 88 - 94.
3. Евтушенко С.К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей / С.К. Евтушенко // Новости медицины и фармации. // - 2010. - № 370. - С. 56 - 61.
4. Зозуля І.С. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку і перебігу ішемічного інсульту / Зозуля І.С., Шевчук В.І., Безмертна Г.В. // - К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. - 2011. - С. 34 - 36, 124-125.
5. Мищенко Т.С. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Н.В. Овсянникова, В.В. Лебединец // Международный Медицинский Журнал. - 2011. - № 3. - С. 27 - 32.
6. Федин А.И. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта / А.И. Федин, В.С. Ефимов, А.З. Кашежева, М.А. Кромм // Журнал неврологии и психиатрии (Приложение «Инсульт»). - 2002. - №6. - С. 24 - 28.

**Таблица 6** Динамика показателей тяжести инсульта по шкале NIHSS в исследуемых группах в 1-е и 28-е сутки пребывания в стационаре

NIHSS	Основная группа			Группа сравнения		
	1-е сутки	28-е сутки	p	1-е сутки	28-е сутки	p
Сумма баллов	14,3±1,65	10,2±0,72	0,067	12,9±1,37	7,6±1,18	0,052

Примечание. NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale)

7. Филимонов Д.А. Гипергомоцистеинемия как прокоагулянтный фактор риска у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом и возможности лечебной коррекции // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. - 2012. - № 8 (2). - С. 204 - 208.
8. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // Thrombosis and Haemostasis. - 1999. - № 81. - P. 165 - 176.
9. Champe P., Harvey R. Biochemistry. Lippincott's Illustrated Reviews 4<sup>th</sup> ed. / P. Champe, R. Harvey - Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. - P. 261 - 276.
10. Coen D.A. Stehouwer. Homocysteine-lowering treatment: an overview / Coen D.A. Stehouwer, Coen van Guldener // Expert Opinion on Pharmacotherapy - 2001. -- № 2 (9). -- P. 1449 --1460.
11. Donnan G.A. Stroke / Geoffrey A. Donnan, Marc Fisher, Malcolm Macleod, Stephen M. Davis // The Lancet. - 2008. - № 371. - P. 1612 - 1623.
12. Elsayed Z. Soliman. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention / Elsayed Z. Soliman // American Journal of Clinical Nutrition. - 2007. - № 86. - P. 1563 - 1568.
13. Homocysteine Impairs the Nitric Oxide Synthase Pathway / Markus C. Stühlinger, P.S. Tsao, Jeng-Horng Her, M. Kimoto [et al.] // Circulation. - 2001. - № 104. - P. 2569 - 2575.
14. Karolczak K. Mechanism of Action of Homocysteine and Its Thiolactone in Hemostasis System / K. Karolczak, B. Olas // Physiology - 2009. - № 58 - P. 623 - 633.
15. Lonn E. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease / E. Lonn, S. Yusuf, M.J. Arnold et al. // The New England Journal of Medicine. - 2006. - № 354 (15). - P. 1567 - 1577.
16. Loscalzo J. Homocysteine Trials - Clear Outcomes for Complex Reasons / J. Loscalzo // New England Journal of Medicine. - 2006. - № 354 (15). - P. 1629 - 1632.
17. Luepker R.V. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? / R.V. Luepker // Public Health Reviews. - 2011. - № 33. - P. 373 - 396.
18. Millen B.E. Nutritional research within the Framingham Heart Study / B.E. Millen, P.A. Quatromoni // The Journal of Nutrition Health and Aging. - 2001. - № 5 (3). - P. 139 - 143.
19. Miniño A.M. Deaths: Final data for 2008 / A.M. Miniño, S.L. Murphy, J. Xu, K.D. Kochanek // National Vital Statistics Reports. - 2011. - № 8 (7). - P. 9 - 11.
20. Nelson D.L. Lehninger Principles of Biochemistry (3rd ed.) / D.L. Nelson, M.M. Cox - New York, NY: Worth Publishers. - 2000. - P. 640 - 642.
21. Romero J.R. Prevention of ischemic stroke: overview of traditional risk factors / J.R. Romero // Current Drug Targets. - 2007. - № 8 (7). - P. 794 - 801.
22. Sandercock P. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial / P. Sandercock // The Lancet Neurology - 2010. - № 10 (10). - P. 855 -- 865.
23. Stabler S.P. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem / S.P. Stabler, R.H. Allen. // Annual Review of Nutrition. - 2004. - № 24. - P. 299 - 326.
24. Thambyrajah J. Homocysteine and atherothrombosis - mechanisms for injury / J. Thambyrajah, J.N. Townsend // European Heart Journal - 2000. - № 21. - P. 967 - 974.
25. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. Trabetti // Journal of applied genetics - 2008. - № 49 (3). - P. 267 - 282.
26. Williams K.T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K.T. Williams, K.L. Schalinske // Biofactors. - 2010. - № 36. - P. 19 - 24.

Надійшла до редакції 03.09.2014