

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ (ГГЦ) ПРИ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ (Обзор)

*Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Tadtaeva2003@mail.ru*

В последние два десятилетия стали проводиться крупные эпидемиологические и клинические исследования, которые позволили установить, что гипергомоцистеинемия является важным независимым фактором риска сосудистых заболеваний, включая цереброваскулярные [6, 17, 19]. Связь ГГЦ с риском возникновения сосудистых заболеваний оказалась настолько значимой, что она выделена отдельной строкой в классификации тромбофилических состояний [1].

Гомоцистеин (Гц) впервые был описан L. Buts и V. du Vigneaud в 1932 г. Несмотря на то, что Гц был известен биохимиками давно, клиническое изучение нарушений обмена этой некодируемой аминокислоты началось лишь в 60-е годы [29]. В 1962 г. был описан синдром гомоцистеинурии, связанный с дефицитом фермента цистатионинсинтазы. При данном заболевании отмечаются умственная отсталость, деформации костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые нарушения и высокая частота тромбоэмболии. В 1969 г. K. McCully, наблюдая детей с высоким уровнем гомоцистеина крови, впервые отметил, что у них рано возникают тяжелые формы атеросклеротического и тромбогенного поражения сосудов. Исходя из этого, было впервые высказано предположение о том, что высокий уровень гомоцистеинемии является фактором риска развития сосудистых осложнений.

Гомоцистеин - серосодержащая аминокислота, которая является продуктом обмена аминокислоты метионина, поступающего в организм вместе с пищей. В ходе метаболизма метионина образуется промежуточный продукт S-аденозилметионин (SAM) - главный донор метильных групп, участвующих в синтезе белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот и др. Метаболизм Гц протекает в виде двух основных витаминно-кофакторных путей: реметилирования и транссульфатирования, в которых ключевое значение имеют ферменты метионинсинтаза и цистатионин-β-синтаза при участии витаминов-кофакторов B6, B12 и фолиевой кислоты [9].

Реметилирование Гц в метионин осуществляется с помощью фермента метионинсинтазы, кофактором которого является витамин B12. Донором метильной группы служит 5-метилтетрагидрофолат (МТГФ), который образуется под действием фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР).

Другим поставщиком метильной группы является бетаин – производное аминокислоты глицина. Бетаиновый вариант реметилирования протекает в основном в печени [9].

МТГФР, являясь ключевым ферментом метаболизма метионина, в свою очередь, является продуктом фолатного метаболического цикла. Кофактором восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до МТГФ является флавинадениндинуклеотид в восстановленной форме (ФАДН₂) – производное витамина В₂ (рибофлавина).

В процессе транссульфирования не подвергшийся реметилированию Гц конденсируется с аминокислотой серином с образованием цистатионина. Эта реакция осуществляется ферментом цистатионин-β-синтазой, кофактором которого выступает пиридоксаль-5-фосфат, производное витамина В₆ (пиридоксина). В дальнейшем цистатионин гидролизуется до цистеина и выводится с мочой или используется в процессе биосинтеза пептидных молекул или крупных белков.

Термин «гомоцистеин» включает содержание его в крови в 3 формах: свободного восстановленного, свободного окисленного и связанного с белками [10]. Общий гомоцистеин можно определять в крови различными методами, хотя все они не достаточно стандартизованы. Лабораторные методики определения гомоцистеина – достаточно сложная методическая задача, которую можно разделить на несколько этапов. Во-первых, это преаналитический этап лабораторного исследования. Он включает в себя подготовку пациента к исследованию и правильный забор биологического материала. Большинство специалистов считают, что помимо требования к пациенту сдавать кровь натощак после 12-часового голодания и обязательно утром, необходимо избегать сильного волнения, требования исключить прием лекарственных препаратов, исключить длительное пережатие сосудов конечности жгутом и отказаться от курения в течение часа до исследования. Материалом для исследования обычно является кровь пациента, которую берут в пробирку (вакутейнер), содержащий в качестве антикоагулянта этилендиаминтетраацетат натрия. Редко используют пробирки без антикоагулянта для получения сыворотки крови, но встречаются настоятельные рекомендации предварительно охлаждать пробирки и сразу помещать взятый материал в ледяную баню и центрифугирование пробирки проводить в специальной центрифуге с охлаждением [4, 8]. Однако, в рекомендациях к диагностическим наборам фирмы «Abbott», США указано, что охлаждение проб не обязательно, но анализ необходимо выполнить в течение 1 часа после забора материала или плазму крови можно однократно заморозить при -20 С.

Среди используемых диагностических методов по определению Гц наибольшей популярностью пользуется иммуноферментный анализ (ИФА) с

использованием 96-луночных планшетов. Недостатками указанного метода являются наличие «человеческого» фактора, т.к. результаты анализа существенно зависят от мастерства и аккуратности оператора, недостаточная стандартизация метода, сложность пробоподготовки плазмы крови, т.к. на этом этапе проводят депротеинизацию образца путем осаждения белков. Главным плюсом ИФА является относительно низкая себестоимость анализа, что и делает методику такой популярной, а также широка доступность лабораторного оборудования, которое есть почти в любой крупной рутинной гормональной лаборатории. Автоматизированный иммуноанализ обладает на порядок более высокой точностью и выполняется без пробоподготовки в течение 15-20 минут в отдельно взятом образце крови и становится во всем мире все более популярным. Однако высокая стоимость импортных реагентов и потребность в дорогостоящем оборудовании, цена которого начинается от 100 тысяч евро сдерживает популярность таких методов (производители такого оборудования и реактивов лидеры лабораторного рынка «Roche», Швейцария, «Abbott» и «Beckman-Coulter», США). Наконец референсным методом определения гомоцистеина остается жидкостная хроматография высокого давления, HPLC. Такой метод доступен только специализированным лабораториям высокой квалификации, так в Санкт-Петербурге таких лабораторий насчитывается не более 5. Натошак нормальный уровень Гц в плазме крови составляет от 5 до 12-15 мкмоль/л у взрослых, хотя некоторые специалисты отмечают, что средний уровень Гц существенно зависит от времени года, наличия в пище достаточного количества зелени, от пристрастия к вредным привычкам, особенно курению, а также пристрастия к крепкому кофе, что заметно повышает уровень гомоцистеина. ГГЦ подразделяют на легкую, или умеренную: от 15 до 30 мкмоль/л, промежуточную: от 30 до 100 мкмоль/л и тяжелую: более 100 мкмоль/л [23, 24]. На основании проведенных исследований уровень Гц плазмы крови в популяции Санкт-Петербурга у здоровых людей рекомендовано считать в пределах от 5 до 13,5 мкмоль/л [10]. До периода полового созревания уровни гомоцистеина у мальчиков и девочек примерно одинаковы (около 5 мкмоль/л) [9], по данным зарубежных авторов - 4 – 8 мкмоль/л, что составляет 60% от уровня Гц взрослых [12, 38], у детей первого года жизни 6-9 мкмоль/л. В периоде полового созревания, а по отдельным данным с 10 лет, уровень гомоцистеина повышается до 6-8 мкмоль/л [12, 18]. Greenlund и соавт. при обследовании детей различных возрастных групп установил значительное увеличение уровня Гц у детей старше 15 лет по сравнению с детьми младшей группы. Установлено, что при концентрации фолатов в крови ниже 20 нмоль/л уровень Гц в крови у носителей гомозигот по мутации МТГФР выше на 25%, чем у лиц с нормальным генотипом.

Основные причины повышения уровня Гц условно можно разделить на

наследственные (генетические) и ненаследственные (приобретенные): недостаток витаминов группы В (В2, В6, В12), фолиевой кислоты [9]. К генетическим причинам относят полиморфизм генов цистатион-β-синтетазы cβs, МТГФР С677Т, метионинсинтаз). Первые два полиморфизма приводят к выраженной ГГЦ и гомоцистинурии. МТГФР, наиболее часто описываемая в литературе, проявляется термолабильным вариантом фермента, снижением ее активности до 50%. Эта аутомно-рецессивная мутация при котором происходит замена аминокислоты аланин на валин. Oterino A. и соавт. показано, что повышенный уровень Гц является дозозависимым фактором риска развития мигрени с аурой: повышение уровня Гц выше 12 мкмоль/л способствовало двукратному увеличению риска МА, а при повышении концентрации Гц выше 15 мкмоль/л – шестикратному [30]. Bot-tini F., 2006 при исследовании генетических факторов риска у детей с мигренью выявил значительное увеличение постнагрузочной (метиониновой) ГГЦ по сравнению с контрольной группой при низком уровне фолата у носителей полиморфизмов гена МТГФР [14]. Другие исследователи повышения уровня Гц при мигрени не выявили [22], что можно объяснить различиями частоты встречаемости ГГЦ в разных популяциях, а также влиянием факторов внешней среды (особенности питания, образа жизни и др.) и особенностями лабораторных методик.

Механизмов повреждающего действия ГГЦ довольно много. Большинство исследователей, занимающихся проблемами ГГЦ считают, что ведущим патогенетическим звеном ГГЦ является дисфункция эндотелия [5]. Эндотелий представляет собой барьер между и сосудистой стенкой. Дисфункция эндотелия характеризуется снижением биодоступности сосудорасширяющих веществ (NO), ростом числа эндотелиальных сосудосуживающих факторов с последующим нарушением реактивности сосудов, включая микроциркуляторное русло. Она также приводит к прокоагулянтным, провоспалительным и пролиферативным состояниям, предрасполагающим к развитию атерогенеза и повышению риска cerebro-и сердечно-сосудистых ишемических заболеваний [7].

Доказательством наличия дисфункции эндотелия при мигрени является обнаружение маркеров повреждения эндотелия – повышенной активности фактора Виллебранда (VWF) в крови, эндотелина-1[20, 39], повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов, снижение концентрации естественных антикоагулянтов, включая антитромбин III, протеины С и S [15, 40, 41]. При этом показатели активности VWF в межприступном периоде мигрени были выше, чем у лиц, не страдающих мигренью [20].

Есть популярное мнение, что биохимической основой ГГЦ является окислительный стресс [28]. Под окислительным стрессом подразумевается окислительное повреждение эндотелия в результате снижения синтеза монооксида

азота (NO) – одного из главных дилататоров и антиагрегантов [7]. Впервые антагонизм между NO и ГГЦ установил Stamler J.S. с соавт. (1993), показав, что хроническая гипергомоцистеинемия вызывает угнетение синтеза NO и нарушение сосудорасширяющей функции эндотелия, которая играет решающую роль в регуляции сосудов. Оксид азота принимает участие во многих физиологических процессах, имеющих ключевое значение, в том числе при мигрени. NO активирует матричные металлопротеиназы (ММП), влияющие на развитие мозга и функционирование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [34]. Распространяющаяся корковая депрессия в начальной фазе приступа связана с повышением активности ММП-9, что приводит к нарушению проницаемости ГЭБ и феномену плазменной экстравазации. Этим эффектом можно объяснить каким образом нейромедиаторы и лекарственные средства, находящиеся за пределами ГЭБ, действуют на ЦНС при мигрени. По мнению Vonetti и соавт. дисфункции эндотелия опосредуется через окислительный стресс, являющегося промотором воспалительных процессов исследований, касающихся взаимосвязи мигрени с маркерами воспаления мало [13], тем не менее имеются доказательства эффективности ряда противовоспалительных средств (аспирин, ибупрофен, нурофен) в лечении мигрени [21, 33]. Клиническое исследование, проведенное Ciancarelli I., 2003, выявило увеличение маркеров окислительного стресса (продуктов перекисного окисления липидов, и нитрат/нитрита в моче) во время приступа мигрени и в межприступном периоде по сравнению с контрольной группой. Обнаружено повышенное содержание тромбоцитарного нитрита, общего нитрата и нитрита и ц-ГМФ в крови [35]. С другой стороны существуют и противники такой гипотезы, которые отмечают, что при употреблении продуктов, содержащих нитриты, как усилитель окраски продуктов, концентрация этого метаболита в моче тоже возрастает, а сам по себе гомоцистеин при введении его в кровь лабораторным животным не вызывает заметного повреждающего эффекта, более того, сам по себе гомоцистеин является антиоксидантом, т.к. содержит SH-группы. Поэтому многие исследователи, в том числе клиницисты сходятся во мнении, что Гц является не токсичным продуктом, вызывающим тромбозы, а «свидетелем» неблагополучия в организме. Т.о., вопрос о роли гомоцистеина в патогенезе заболеваний сосудов, в т.ч. мигрени далек от окончательного разрешения.

К генетическим факторам, которые повышают восприимчивость к окислительному стрессу преимущественно при МА относят сочетание гомозиготных генотипов генов ангиотензин-превращающего фермента АПФ-DD и МТГФР TT [25]. Paterna с соавт. выявил увеличение частоты приступов мигрени без ауры у носителей гомозиготного генотипа АПФ-DD [32]. Известно, что МТГФР является ключевым ферментом фолатного цикла, метаболитом которого

является тетрагидробиоптерин – один из кофакторов эндотелиальной NO-синтетазы (e-NOS). Генетически обусловленная ГГЦ может влиять на активность e-NOS [3], которая наряду с эндотелийзависимой вазодилатацией играет важную роль в механизмах цереброваскулярной регуляции при мигрени.

Генетически обусловленная ГГЦ может влиять на изменение нейромедиации за счет избыточного накопления возбуждающих аминокислот, в том числе и гомоцистеина [11], оказывающих нейротоксическое действие на структуры головного мозга, что провоцирует дисфункцию нервной системы и приступы мигрени в результате нарушения синтеза и метаболизма серотонина, норэпинефрина и дофамина. Подтверждением этого положения являются экспериментальные исследования, показывающие значительное увеличение числа активности нейронов тройничного нерва, отвечающих за болевое восприятие при введении D, L – гомоцистеиновой кислоты, вещества сходного по действию с гомоцистеином [37]. Данные дуплексного сканирования и транскраниальной доплерографии установили корреляцию между выраженностью NO-индуцированной дилатации средней мозговой артерии и головной болью, что свидетельствует о повышенной чувствительности пациентов с мигренью к NO [31]. Высказано предположение, что нарушение деполяризации клеточных мембран клеток, обусловленное ГГЦ [27] вызывает значительное снижение кровотока при приступе МА.

Таким образом, имеющиеся литературные данные, посвященных ГГЦ значительно расширяют представление о патогенезе мигрени и позволяют заключить, что ГГЦ может являться важным патогенетическим фактором в развитии мигрени.

Коррекция уровня гипергомоцистеинемии. В 1988 году L. Brattstrom впервые обосновал прием пациентами фолиевой кислоты (ФК) показав, что высокие дозы ФК могут снижать ГГЦ. В настоящее время принято считать оптимальным для коррекции ГГЦ назначение витаминного комплекса, содержащего ФК, витамины В₆ и В₁₂. Фолиевая кислота и витамин В₁₂ повышают утилизацию Гц по пути реметилирования, витамин В₆ – по пути транссульфатирования. Отмечено достоверное снижение уровня Гц при назначении фолиевой кислоты в дозе 1-2 мг/сут. и витаминов В₆ и В₁₂ уровень Гц у больных с тромбозами [2]. Результаты мета-анализа показали, что коррекция уровня Гц назначением ФК может уменьшить риск цереброваскулярных заболеваний [42]. В немногочисленных работах была показана эффективность ФК, витаминов В₂, В₆, В₁₂ в терапии мигрени в виде уменьшения частоты и интенсивности приступов и снижения уровня Гц крови [26]. Европейская федерация нейронаук в качестве средств профилактики рекомендует такие препараты как витамин В₂ (рибофлавин), коэнзим Q, магния сульфат [34].

Нормализацию уровня Гц в ряде случаев можно достичь употреблением в пищу источников фолата: овощи, хлебные злаки, чечевица, спаржа, бобы [40]. Однако, нормализация уровня гомоцистеина витаминотерапией требует как минимум месячного курса лечения, а эффект без поддерживающей терапии держится недолго. В работах последних лет, выполненных в Санкт-Петербурге была показана роль почек в развитии гомоцистеинемии. Под руководством профессора А.А. Жлобы в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. Акад. И.П. Павлова в серии работ было показано, что для практически всех пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом характерна ГГЦ. После проведения процедуры диализа уровень гомоцистеина снижается, но в течение нескольких дней достигает исходных значений. Хорошо известно, что основной причиной серьезных осложнений у таких пациентов являются тромботические осложнения. Т.о., подводя итоги данному обзору литературы, необходимо подчеркнуть, что проблема диагностики и коррекции гомоцистеинемии далека от своего разрешения, особенно у пациентов детского возраста, где отечественных работ практически не существует.

Литература

1. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Костюченко Г.И. и др. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий // Бюлл. СО РАМН. – 2002. - № 2 (104). – С. 51-55.
2. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. // Патол. кровообр. и кардиохирургия. – 2002. – № 1. – Р. 65-71.
3. Виноградов В.Л., Васильев С.А., Орел Е.Б. Гипергомоцистеинемия как фактор тромботического риска (дискуссия) // Тромбоз, гемостаз и реологию – 2009. - № 3. – с. 13-20.
4. Жлоба А.А. Диагностика, патогенез и интерпретация лабораторного исследования при гипергомоцистеинемии В книге: "Клиническая и экспериментальная кардиология" под ред. Чл.-Корр. РАМН проф. Е.В. Шляхто 229 с.- издательство ООО "Академический медицинский центр".- СПб 2005. - Глава: С 198 - 208.
5. Жлоба А.А., Никитина В.В. Нарушение мозгового обмена при расстройствах кровообращения и их коррекция кавинтоном // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2006. – Т. 106. - № 4. – с. 67-69
6. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга // Неврологический журнал. – 2004. - № 3. – С. 48-54.
7. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы

коррекции. – СПб. – 2007. - 295 с.

8. Черкас Ю.В., Денисенко А.Д. Определение содержания гомоцистеина плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. - № 5. – с. 35-37

9. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория. – 2002. – Vol. 1. – P. 3–7.

10. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. - № 4 – С. 26-29.

11. Alam Z., Coombes N., Waring R.H. et al. Plasma levels of neuroexcitatory aminoacids in patients with migraine or tension headache. // J. Neurological Sciences. – 1998. - Vol. 156 (1). – P. 102-106.

12. Bates C.J., Mansoor M.A., Gregory J. et al. Correlates of plasma homocysteine, cysteine and cysteinyl-glycine in respondents in the British National Diet and Nutrition Survey of young people aged 4–18 years, and a comparison with the survey of people aged 65 years and over // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 87. - P.71-9

13. Brandes J.L., Welch K.M., Salerno I. et al. C-Reactive protein increased in migraine // Headache. – 2004. – Vol. 44. – P. 489.

14. Bottini F., Celle M., Calevo M. et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26(6). – P. 731-737

15. Cesar J.M., Garcia-Avello A., Vesino A.M. et al. Increased levels of plasma von Willebrand factor in migraine crisis // Acta Neurol. Scand. – 1995. – Vpol. 91. – P. 412-413.

16. Ciancarelli I., Tozzi- Ciancarelli M.G., Di Massimo C. et al. Urinary nitric oxide metabolites and lipid peroxidation by-products in migraine // Cephalalgia. – 2003. – Vol. 23. – P. 39-42.

17. Coull B.M., Malinow M.R., Beamer N. et al. Elevated plasma homocysteine in acute stroke and TIA: A possible independent risk factor for stroke // Stroke. – 1990. – Vol. 21. – P. 572.

18. Delvin E.E., Rozen R., Merouani A. et al. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 72. – P. 1469–73.

19. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. Stroke. 2000; 31: 1069–1075.

20. Farkkila M., Paolo J., Saijonmaa et al., Raised plasma endothelin during acute migraine attack // Cephalalgia. – 1992. – Vol. 12. – P. 383 – 384.

21. Goldstein J., Silberstein S.D., Saper J.R. et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomised, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study // Headache. –

2006. – Vol. 46. – P. 444-453.

22.Hering-Hanit R., Gadoth N., Yavetz A. et al. Is blood hmcysteine elevated in migraine? // *Headache*. -2001. – Vol. 41. – P. 779-781

23.Kang S.S., Wong P.W.K., Cook H.Y. et al. Protein-bound homocyst(e)ine. A possible risk factor for coronary artery disease // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 77. – P. 1482.

24.Kang S.S., Zhou J., Wong P.W.K. et al. Ontermediate homocysteinemia: A thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase // *Am. J. Hum. Genet.* – 1988. – Vol. 43. – P. 414

25.Lea R.A., Ovcacic M., Sundholm J. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura // *BMC Medicine*. – 2004. – Vol.2. – P. 3.

26.Lea R., Colson N., Quinlan S. et al. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2000. – Vol. 19 (6). – P. 422-428.

27.Matte C., Monteiro S.C., Calgagnotto T. et al. In vivo and in vitro effects of homocysteine on Na⁺,K⁺-ATPase activity in parietal, prefrontal and cingulated cortex of young rats // *Dev. Neurosci.* – 2004. – Vol. 4. –P. 185-190

28.Medina M.A., José L. Urdiales J.L., Amores-Sánchez M.I. Roles of homocysteine in cell metabolism. Old and new functions // *FEBS Eur.J.Biochem*. – 2001. – Vol. 268. – P. 3871-3882.

29.Mudd S.H., Finkelstein J.D., Irreverre F., Laster L. Homocystinuria: An enzymatic defect // *Science*. – 1964. – Vol. 143. – P. 1443-1445.

30.Oterino A., Toriello M., Valle N. The relationship between homocysteine and genes of folate-related enzymes in migraine patients // *Headache*. – 2010. – Vol. 50 (1). – P. 99 – 168.

31.Olesen J., Thomsen L.L., Lassen L.H. , Jansen-Olesen I. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches // *Cephalalgia*. – 1995. – Vol. 15. – P. 94-100.

32.Paterna S., Di Pasquale P., D'Angelo A., et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura // *Eur. Neurol.* – 2000. – Vol. 43. – P. 133-136.

33.Rosen T.D. Migraine headache: immunosuppressant therapy // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2002. – Vol. 395-401.

34.Schürks M., Rist P.M., Kurth T. MTHFR 677C/T and D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis // *Headache*. – 2009. – Vol. 50. – p. 588-599.

35.Shimomura T., Murakami K., Kotani S. et al. Platelet nitric oxide metabolites in migraine // *Cephalalgia*. – 1999. – Vol. 19. – P. 218 – 22.

36. Stamler J.S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide // *Cell*. – 1994. – Vol. 78. – p. 931-936.
37. Storer R.J., Goadsby P.J. Microiontophoretic application of serotonin (5HT) 1B/1D agonists inhibits cell. // *Brain*. – 1997. – Vol. 120. – P. 2171-2177.
38. Tonstad S., Refsum H., Sivertsen M et al. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 40. – P. 47–52.
39. Tietjen G.E., Al-Qasbi M.M., Athanas K. et al. Increased von Willebrand factor in migraine // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 334 - 336.
40. Varga E.A., Sturm A.C., Misita C.P. et al. Homocysteine and MTHFR Mutations Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. e289-e293.
41. Vischer U.M. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1186-1193.
42. Wald N, Watt H, Law M et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 862–7.
43. Wald N, Watt H, Law M et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 862–7.

И. В. Тельнюк¹, Л.А., Виноградова², Н. В. Виноградова²

**РОЛЬ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ
ДЕТЕЙ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ**

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, itelnuk@mail.ru¹; ГБ ДООУ №93 Выборгского
района Санкт-Петербурга, natvin@mail.ru²*

В настоящее время в дошкольном образовательном учреждении № 93 Выборгского района Санкт-Петербурга осуществляется совместное воспитание здоровых детей с детьми, у которых наблюдаются различные проблемы речевого развития, отражающиеся на их физическом и психическом состоянии, что позволяет говорить о комплектовании детских групп комбинированной направленности. Необходимость индивидуально-дифференцированного подхода к вопросам обучения и воспитания детей в комбинированных группах подтвердило значимость медико-психологического и социально-педагогического сопровождения дошкольников и ближайших родственников по вопросам оказания