

М.Ю. Андрианова<sup>1,2</sup>, Е.В. Ройтман<sup>2</sup>, А.М. Исаева<sup>1,2</sup>, И.М. Колесникова<sup>2\*</sup>,  
М.В. Нуреев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва», г. Москва

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

### Резюме

Обзор посвящён роли витаминов В<sub>6</sub> (пиридоксин), В<sub>9</sub> (фолиевая кислота) и В<sub>12</sub> (цианокобаламин) в метаболизме ГЦ, а также эффектам данного витаминного комплекса в профилактике и лечении ГЦ в кардиологической, неврологической и акушерской практике. Отмечена нецелесообразность изолированного применения фолиевой кислоты без витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> для снижения уровня ГЦ в плазме крови и клинические последствия подобного подхода. Показано, что при назначении с лечебными целями в ряде клинических ситуаций комплекса витаминов группы В (5 мг В<sub>6</sub> + 1,05 мг В<sub>9</sub> + 1,0 мг В<sub>12</sub>) может быть уместен парентеральный путь введения.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>), цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>), парентеральное введение.

### Abstract

Review is devoted to the role of vitamins В<sub>6</sub> (pyridoxine), В<sub>9</sub> (folic acid) and В<sub>12</sub> (cyanocobalamin) in homocysteine metabolism as well as the effects of this vitamin complex for prophylaxis and treatment of hyperhomocysteinemia in cardiological, and neurological and obstetric practice. Unreasonableness of isolate folic acid usage without vitamins В<sub>6</sub> and В<sub>12</sub> to reduce homocysteine plasma levels and clinical consequences of such approach are noted. It is shown that parenteral administration of vitamin В complex (5 mg В<sub>6</sub> + 1,05 mg В<sub>9</sub> + 1,0 mg В<sub>12</sub>) is preferable in some clinical cases.

**Key words:** homocystein, hyperhomocysteinemia, pyridoxine (vitamin В<sub>6</sub>), folic acid (vitamin В<sub>9</sub>), cyanocobalamin (vitamin В<sub>12</sub>), parenteral administration.

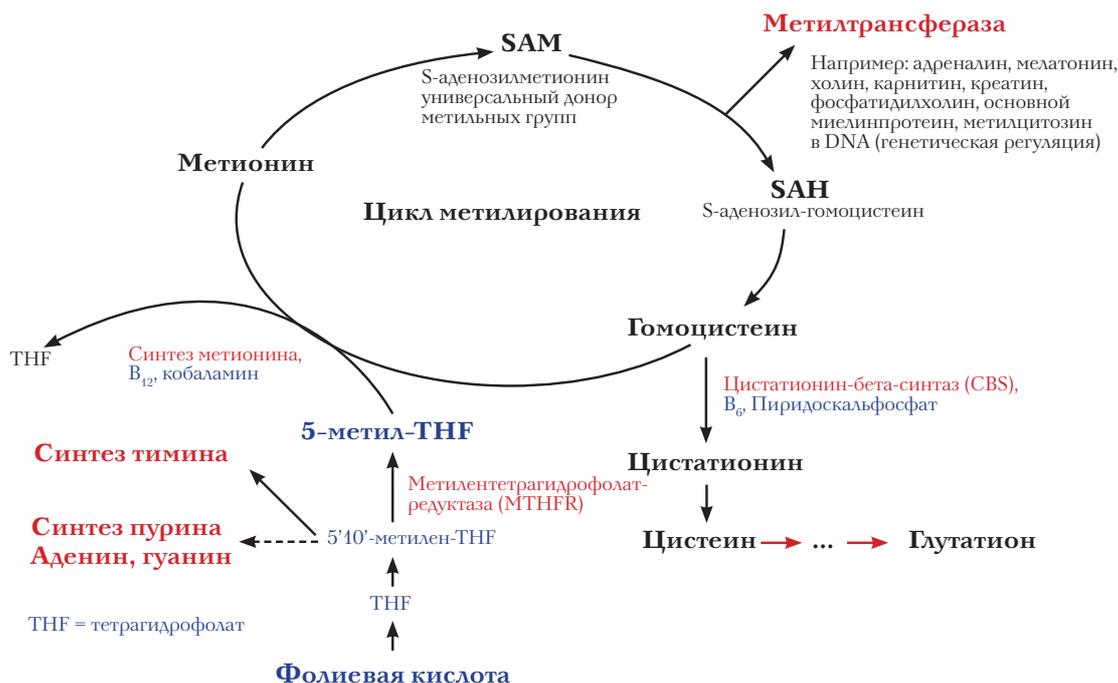
ГЦ — гомоцистеин, ГЦ — гипергомоцистеинемия, ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения.

Высокодозные комбинации витаминов применяются в целевой терапии ряда острых и хронических заболеваний. Витамины, входящие в подобные комплексы, должны обладать достаточной всасываемостью, быть пригодны для совместного применения в соответствии с их фармакокинетическим профилем и интервалом дозирования и находиться в таком количественном соотношении, при котором каждый компонент оказывает целенаправленное воздействие и которое обеспечивает безвредность приёма препарата для пациента при соблюдении указанной дозировки. Одной из наиболее известных и широко применяемых композиций является комплекс витаминов группы В: пиридоксин — витамин В<sub>6</sub> (5 мг), фолиевая кислота — витамин В<sub>9</sub> (1,05 мг) и цианокобаламин — витамин В<sub>12</sub> (1,0 мг). Обзор имеет цель продемонстрировать значение применения данного комплекса в различных областях медицины.

Витамины группы В активируют белковый, жировой и углеводный обмен, тем самым участвуя в кроветворении и нормальном функционировании нервной ткани. Дефицит витаминов группы В характерен для вегетарианцев, при питании «фаст фудом», на фоне проблем с пережевыванием и расстройствами пищеварения, гипоацидного и атрофического гастритов (дефицит витамина В<sub>12</sub> встречается у 30% пожилых людей), колита, болезни Крона, панкреатитов, гепатитов, атеросклероза, остеопороза и при деменции.

Витамин В<sub>12</sub> контролирует всего 2 реакции в организме животных и человека, и обе непосредственно относятся к метаболизму ГЦ; одна — с участием метионинсинтеазы, в которой метилкобаламин переносит метильную группу на ГЦ (путь реметилирования метионина); другая — при участии аденозилкобаламина и фермента метилмалонил-КоА-му-

\* Контакты. E-mail: roitman@hemostas.ru. Телефон: (495) 287-65-70



**Рисунок 1.** Участие витаминов группы В в реакциях биотрансформации ГЦ

тазы осуществляет превращение углеродного скелета ГЦ на этапе превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА [4]. Наиболее важным является то, что дефицит любого из витаминов группы В (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты) приводит к ГПЦ, поскольку эти витамины играют важную роль в метаболизме ГЦ.

ГЦ — это серосодержащая небелковая аминокислота, является продуктом метаболизма метионина. В печени ГЦ реметилюруется при участии 2 ферментов: бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы — в качестве донора метильной группы в этом случае выступает бетаин (триметилглицин) [17] и метионинсинтетазы — данная реакция невозможна при недостатке витамина В<sub>12</sub>, представляющего собой кофермент метионинсинтетазы. Донором метильной группы для метилкобаламина выступает 5-метил-тетрагидрофолиевая кислота (N<sup>5</sup>-метил-ТНФ), которая, в свою очередь, получает метильную группу у серина (рис. 1).

Не подвергшийся реметилюванию ГЦ (около 50% общего количества) конденсируется с аминокислотой серином с образованием цистатионина. Эта реакция протекает с участием фермента цистатионин-β-синтетазы.

Кофактором является пиридоксаль-5-фосфат — производное витамина В<sub>6</sub>. Цистатионин, в свою очередь, гидролизует ферментом γ-цистатионазой с образованием цистеина и α-кетомасляной кислоты, причём для этой реакции также необходим пиридоксаль-5-фосфат [8].

При недостатке фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> один из основных путей обмена ГЦ блокируется, что приводит к ГПЦ [4].

Как можно видеть из рис. 1, в реакциях биотрансформации ГЦ принимают участие 3 витамина группы В — В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>. Данный факт делает нецелесообразным для борьбы с ГПЦ применение только фолиевой кислоты (витамин В<sub>9</sub>), что нередко встречается в практике. Более того, изолированная «нагрузка» организма фолиевой кислотой сопровождается истощением содержания витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> вплоть до развития клинических проявлений этих авитаминозов, что обуславливает необходимость одновременного применения всего комплекса витаминов (В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>) для снижения концентрации ГЦ в плазме крови.

Хорошо известно, что ГПЦ (либо наследственная, обусловленная полиморфизмом гена метилентетрагидрофолатредуктазы, либо приобретённая) является фактором развития тромбофилии. Несмотря на длительное активное изучение причинной связи между накоплением в крови аминокислоты ГЦ и сосудисто-тромботическими проявлениями, пока не даны ответы на многие важные вопросы, такие как роль ГЦ в свёртываемости крови; механизмы взаимодействия и точки приложения ГЦ и процессов свёртываемости крови; значение протромбогенного действия ГЦ в патогенезе заболеваний.

Среди наиболее изученных причин ГПЦ — полиморфизм генов, участвующих в метаболизме ГЦ —

метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) и цистатион-β-синтетазы. Мутация в гене, кодирующем МТНФР (фермент, катализирующий превращение N<sup>5,10</sup>-метилен-ТНФ в донора метильной группировки — N<sup>5</sup>-метил-ТНФ), связана с умеренным повышением уровня ГЦ. При гетерозиготном варианте (677C→T) активность фермента снижена на 30%, а при гомозиготном — на 70%, что на фоне пищевой недостаточности фолата приводит к росту уровня ГЦ плазмы крови [5]. Гомозиготность для генных мутаций МТНФР является наиболее распространённой причиной ГЦ. Гомозиготность для МТНФР C677T и A1298C полиморфизмов присутствует у 10–16% и 4–6% всех европейцев соответственно [25].

Под действием многочисленных механизмов повышенный уровень ГЦ приводит к дисфункции эндотелия, повышает уровень апоптозов и дозозависимо ускоряет старение эндотелиоцитов [32]. ГЦ действует как прокоагулянт, значительно подавляя активность антитромбина III и эндогенного гепарина, в результате чего происходит повышение активности тромбина, а также активируя выработку эйкозаноида тромбосана; провоцирует активацию металлопротеиназ, что в свою очередь повышает предрасположенность к разрыву атеросклеротической бляшки и тромбозу [20]. Высокие уровни ГЦ усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие повышения выработки тромбосана A<sub>2</sub>, снижения синтеза эндотелием NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток [29].

Нормальное содержание ГЦ в плазме крови составляет от 5 до 15 мкмоль/л. Лёгкая ГЦ (уровень ГЦ от 10 до 30 мкмоль/л) характерна для умеренной почечной недостаточности, выявляется после трансплантации печени, недостатке тиреоидных гормонов, алкоголизме, сахарном диабете, а также на фоне носительства гетерозиготы гена цистатионин-β-синтетазы и гомозиготы по замене основания C677T в гене МТНФР. Средняя степень ГЦ (уровень ГЦ от 30 до 100 мкмоль/л) связана, как правило, с наличием тяжёлого нарушения функции почек и уменьшением клиренса ГЦ почками, а также с серьёзным алиментарным дефицитом фолатов. Тяжёлая ГЦ (уровень ГЦ свыше 100 мкмоль/л) является проявлением наследственной гомоцистеинурии, наследственных нарушений утилизации и серьёзного алиментарного дефицита витамина B<sub>12</sub> [42].

В последние годы обострилась дискуссия о роли ГЦ как одной из причин тромбообразования. По данным В.М. Шмельовой и соавт. (2010), анализ состояния системы гемостаза у клинически здоровых лиц с ГЦ полностью подтвердил положение о прокоагулянтном и проагрегантном потенциале избыточных количеств ГЦ [9]. В свою очередь, при по-

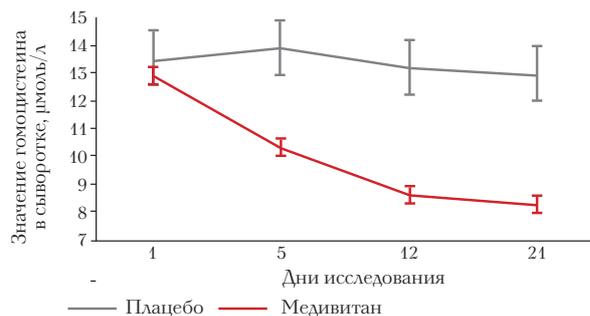
вышенном содержании ГЦ у больных преобладала тенденция к замедлению фибринолиза и тормозилось компенсаторное повышение активности естественных антикоагулянтов, т.е. реализация важнейшей защитной реакции системы гемостаза. Таким образом, при нарастании уровня ГЦ гиперкоагуляционный синдром усугублялся, при этом снижение значений ГЦ при повторном обследовании больных с острым венозным тромбозом через 2 недели было отмечено только у тех пациентов, которым проводили патогенетическое лечение с использованием фолиевой кислоты [27].

Авторы считают, что зафиксированный в некоторых клинических исследованиях диссонанс между высокой частотой встречаемости ГЦ при сосудистой патологии и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и их последствий при приёме фолиевой кислоты не более чем на 10–20%, может быть объяснён следующим образом: повышенный уровень ГЦ в абсолютном большинстве случаев действует в совокупности с другими наследственными и приобретёнными индукторами патологического процесса.

Мультифакторный генез атеросклероза и тромбоза не подвергается сомнению, и в то же время авторы, отрицающие значимую роль ГЦ в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, не принимают в расчёт наличие других доказанных и/или активно изучаемых проатерогенных и/или протромботических детерминант у обследуемых больных [33]. Кроме того, существенным моментом в оценке результатов исследований по профилактике артериальных и венозных тромбозов с использованием витаминов группы В является то, что речь идёт о вторичной профилактике, в то время как более значимой (с учётом патогенетических механизмов), по всей видимости, является первичная профилактика.

Здесь следует вновь вернуться к вопросу использования именно комплекса витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub> и путей его введения. Так, общее содержание витамина B<sub>12</sub> в человеческом организме составляет 2–7 мг (в среднем 5 мг). Симптомы недостатка витамина проявляются только при снижении его уровня более чем на 10% от нормального. Ежедневная потребность взрослого человека в витамине очень мала — это 1 мкг усвоенного B<sub>12</sub>.

Для профилактики гематологических (например, мегалобластической анемии) и неврологических (например, фуникулярных спинальных) заболеваний, вызываемых недостатком этого витамина, необходимо, чтобы всасывание составляло не менее 2,9 мкг/сут. Однако при пероральном приёме всасываемость цианокобаламина и метилкобаламина составляет всего 1–3%. При здоровом желудочно-кишечном тракте этого количества достаточно для



Норат Х.Дж., Юстен Е., Ризлер Р., Стаблер С.П., Аллен Р.Х., Линденбаум Дж. Действие добавок витамина В<sub>12</sub>, фолата и витамина В<sub>6</sub> на организм пожилых людей с нормальной концентрацией витаминов в сыворотке крови // *Lancet*. 1995. Vol. 346, № 8967. P. 85-89.

**Рисунок 2.** Снижение уровня ГЦ при приеме Медивитана

покрытия нормальной потребности в коэнзимах [4]. Тем не менее, «нормальный» уровень витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> в плазме крови ещё не является гарантией их полноценного участия в реакциях биотрансформации ГЦ. Рандомизированное исследование продемонстрировало уверенное снижение ГЦ у пожилых пациентов без исходного дефицита витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> (по данным анализа их содержания в плазме крови). Препарат (5 мг витамина В<sub>6</sub> + 1,05 мг фолиевой кислоты + 1 мг витамина В<sub>12</sub>) вводили внутримышечно 2 раза в неделю в течение 1 месяца (рис. 2). При этом следует отметить, что отмена курса внутримышечного введения комплекса витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> может в период ближайших 4 месяцев вернуть ситуацию к исходно неблагоприятной [15].

Другими словами, результаты исследований подтверждают мысль о том, что, учитывая слабую всасываемость витамина В<sub>12</sub>, в целях лечения пероральный приём витамина В<sub>12</sub> скорее нецелесообразен, поэтому следует рассматривать его назначение парентерально и, как было указано выше, несомненно, только в составе комплекса с витаминами В<sub>6</sub> и фолиевой кислотой.

В качестве иллюстраций важности проблемы ГЦ можно привести примеры из неврологической и акушерской практики. Повышение уровня ГЦ в крови до 14,5 мкмоль/л приводит к двукратному увеличению риска возникновения болезни Альцгеймера у людей старше 60 лет [16] и в целом прямо коррелирует с когнитивными расстройствами у лиц пожилого возраста [28].

Метаанализ 21 исследования, выполненный Møller и соавт. (2010), позволяет рассматривать ГЦ как достоверный фактор риска инсульта и болезни сосудов головного мозга [22]. Более того, тот или иной уро-

вень ГЦ связан с подтипом ишемического инсульта: в частности, концентрация ГЦ более 17,7 мкмоль/л устойчиво ассоциируется, преимущественно, с развитием кардиоэмболического подтипа [10].

Nariti и соавт. (2013) продемонстрировали, что увеличенное потребление фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> способно снизить риск развития инсульта [14]. В свою очередь, сочетанное повышение содержания ГЦ и С-реактивного белка является прогностическим маркером развития атероматоза [21]. Способствуя формированию эндотелиальной дисфункции и активируя тромбоциты, ГЦ становится реальным фактором развития инфарктов [19].

Применение комплекса витаминов группы В (В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>) у больных, перенёсших инсульт, оправдано с точки зрения их влияния не только на содержание ГЦ в плазме крови, но и на сосудистую стенку артерий. Так, Potter и соавт. (2008) показали достоверное уменьшение уровня ГЦ и толщины интима-медиа каротидных артерий в сочетании с вазодилатацией после короткого курса приёма комплекса витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> [26]. Достоверное уменьшение толщины интима-медиа сонных артерий после годового курса приёма комплекса витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> также было продемонстрировано результатами исследования Till и соавт. (2005) [31].

ГЦ — известный признак тромбофилии. Сочетание наследственной и приобретённой тромбофилии увеличивает риск невынашивания беременности, развития осложнений беременности и ВТЭО. Следует отметить, что в настоящее время, в том числе и в России, активно ведутся исследования, направленные на выяснение роли носительства тромбогенного ДНК-полиморфизма не только в структуре тромбозов и тромбоэмболий, но и в структуре репродуктивных потерь, большинство из которых впервые клинически проявляются во время беременности [6, 18].

Впрочем, гетерозиготные полиморфизмы МТНFR встречаются достаточно часто (до 56,04%). Тем самым определяется необходимость лечебного вмешательства у беременных с тромбофилией с первого триместра для предотвращения отдалённых последствий неполноценной инвазии трофобласта, которые не могут быть полностью устранены в конце второго и начале третьего триместра, т.е. в период развившихся клинических проявлений [2].

Отдельно обращает на себя внимание исследование А.П. Момота и соавт. (2012), в котором были обследованы 115 женщин (28,6 ± 1,4 года) с угрозой прерывания беременности, имевшие отягощённый акушерский анамнез (2 и более неразвивающихся беременности раннего срока, самопроизвольные выкидыши на поздних сроках, преждевременные

роды или антенатальная гибель плода) без явной гинекологической, инфекционной или эндокринной патологии.

Авторы установили, что в группе женщин с невынашиванием беременности при молекулярно-генетическом тестировании частота аллельных полиморфизмов была в 3,4 раза выше по сравнению с контрольной группой и составила 83,4%. При этом преобладающим в этой группе было носительство отдельных гетерозиготных вариантов полиморфизмов в генах MTHFR (34,9%) и PAI-I (39,6%); комбинация двух генных дефектов (преимущественно MTHFR + PAI-I) была выявлена у 36,5% обследованных; трёх вариантов — у 9,6% обследованных, причём в комбинации полиморфизма генов протромбина, MTHFR и PAI-I — в 36,3% случаев [3].

В других работах приведены сведения о том, что метаанализ исследований «случай–контроль» выявил связь между отслойкой плаценты и ГПЦ более 15 мкмоль/л [7]. По мнению Ocal и соавт. (2012), низкий уровень ГЦ в фолликулярной жидкости обуславливает повышение шансов наступления беременности при искусственном оплодотворении [23].

ГПЦ в акушерстве опасна своими множественными эффектами на внутриутробное развитие плода: хронической фетоплацентарной недостаточностью на поздних сроках беременности, хронической внутриутробной гипоксией плода и, как следствие, внутриутробной гипотрофией плода и как одна из причин рождения детей с пороками развития (дефекты нервной трубки) [11].

Oncel и соавт. (2013) отмечают развитие дефицита фолиевой кислоты у детей в первые 2 месяца жизни в тех случаях, когда кормящая мать курит, а ребёнок не получает дополнительного вскармливания [24]. Однако коррекция ГПЦ у кормящих матерей изолированным применением фолатов может неблагоприятно сказываться на ребёнке. Подобный случай описали в 2008 г. Sturm и соавт. и показали, что данный подход привёл к госпитализации пятимесячного ребёнка из-за тяжёлого дефицита витамина B<sub>12</sub>. После этого витамин B<sub>12</sub> был назначен матери парентерально, что при продолжении грудного вскармливания быстро нормализовало состояние ребёнка [30]. Также следует отметить то влияние, которое ГПЦ имеет для беременных как фактор риска развития ВТЭО и тромбоэмболии лёгочной артерии [13].

## Заключение

Таким образом, уровень ГЦ является важнейшей детерминантой в развитии венозных тромбоэмболических осложнений и дисфункции эндотелия при раз-

личных заболеваниях и состояниях. Обследование с целью выявления ГПЦ целесообразно выполнять:

- у женщин с отягощённым акушерским анамнезом (бесплодие, выкидыши), вновь планирующих беременность;
- у лиц, получающих терапию препаратами, которые могут привести к повышению уровня ГЦ в крови (противосудорожные, глюкозоснижающие препараты, цитостатики и др.);
- у лиц с семейной историей возникновения ранних инфарктов миокарда и инсультов;
- у пациентов с ишемической болезнью сердца;
- у пациентов, перенёсших эпизоды тромбоза в прошлом;
- у пациентов, которое перенесли операцию (-и) на желудке.

В реакциях биотрансформации ГЦ принимают участие 3 витамина группы В — B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub>. Данный факт делает нецелесообразным для борьбы с ГПЦ применение только фолиевой кислоты, что нередко встречается в практике.

Более того, изолированная «нагрузка» организма фолиевой кислотой сопровождается истощением содержания B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub> вплоть до развития клинических проявлений этих авитаминозов, что обуславливает необходимость одновременного применения всего комплекса витаминов группы В (B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub>) для снижения концентрации ГЦ в плазме крови.

Учитывая ежедневную потребность взрослого человека в витамине B<sub>12</sub> (1 мкг усвоенного B<sub>12</sub>) и тот факт, что при пероральном приёме всасываемость цианокобаламина и метилкобаламина составляет всего 1–3%, можно полагать, что общепринятые методы коррекции ГПЦ путём перорального применения фолатов в сочетании с витамином B<sub>6</sub> (и иногда с витамином B<sub>12</sub>) недостаточно эффективно снижают уровень ГЦ в плазме крови. Поэтому при назначении с лечебными целями в ряде клинических ситуаций комплекса витаминов группы В — пиридоксин (5 мг B<sub>6</sub>) + фолиевая кислота (1,05 мг B<sub>9</sub>) + цианокобаламин (1,0 мг B<sub>12</sub>) — может быть уместен парентеральный путь введения.



## Список литературы

1. Виноградов В.Л., Орёл Е.Б., Васильев С.А. Гипергомоцистеинемия как фактор тромботического риска // Тромбоз, гемостаз и реология. 2009. № 3 (39). С. 12–20.
2. Корнюшина Е.А., Зайнулина М.С. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией // Тромбоз, гемостаз и реология. 2009. № 4 (40). С. 71–78.
3. Момот А.П., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Николаева М.Г. Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности // Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. № 1 (49). С. 60–64.

4. Наумов А.В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека // Журнал ГрГМУ. 2007. № 1. С. 4–7.
5. Наумов А.В., Гриневич Т.Н., Найдина В.М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений // Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. № 1 (49). С. 9–19.
6. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю. и др. Распространённость мутаций в генах фактора V (G1691 A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) среди беременных московской популяции и их связь с патогенезом // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001. № 1 (5). С. 47–53.
7. Радзинский В.Е., Соловьева А.В. Беременность и врождённые тромбофилии // Тромбоз, гемостаз и реология. 2011. № 3 (47). С. 18–23.
8. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 11. С. 25–32.
9. Шмелёва В.М., Смирнова О.А., Салтыкова Н.Б. и др. Гипергомоцистеинемия — фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний или маркер остроты процесса? // Тромбоз, гемостаз и реология. 2010. № 4 (44). С. 67–74.
10. Ashjzadeh N., Fathi M., Shariat A.H. Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes // Iran J. Med. Sci. 2013. Vol. 38, № 3. P. 233–239.
11. Beaudin A.E., Stover P.J. Folate mediated one carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression // Birth. Defects Res. C. Embryo Today. 2007. Vol. 81, № 3. P. 183–203.
12. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10, № 4. P. 891–900.
13. Bukan N., Kandemir O., Nas T. et al. Maternal cardiac risks in preeclamptic patients // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2012. Vol. 25, № 7. P. 912–914. – doi: 10.3109/14767058.2011.600363 (дата обращения: 18.11.2013).
14. Hariri M., Maghsoudi Z., Darvishi L. et al. B Vitamins and Antioxidants Intake is Negatively Correlated with Risk of Stroke in Iran // Int. J. Prev. Med. 2013. Vol. 4 (Suppl 2). S284–S289.
15. Henning B.F., Tepel M., Riezler R., Naurath H.J. Long-term effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations // Gerontology. 2001. Vol. 47, № 1. P. 30–35. – doi: 10.1159/000052767 (дата обращения: 18.11.2013).
16. Kidd P.M. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention // Altern. Med. Rev. 2008. Vol. 13. P. 85–115.
17. Konings E.J., Roomans H.H., Dorant E. et al. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods // Am. J. Clin. Nutr. 2001. Vol. 73, № 4. P. 765–776.
18. Krivak T.C., Zorn K.K. Venous Thromboembolism in obstetrics and gynecology // Obst. Gynecol. 2007. Vol. 109, № 3. P. 761–777.
19. Lavallée P.C., Labreuche J., Faillie D. et al. B.I.C.H.A.T. Investigators. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease // Cerebrovasc. Dis. 2013. Vol. 36, № 2. P. 131–138. – doi: 10.1159/000353671 (дата обращения: 18.11.2013).
20. Lentz S.R. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis // J. Thromb. Haemost. 2005. Vol. 3, № 8. P. 1646–1654.
21. Men X., Li J., Zhang B. et al. Homocysteine and C-reactive protein associated with progression and prognosis of intracranial branch atheromatous disease // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 9. e73030. – doi: 10.1371/journal.pone.0073030 (дата обращения: 18.11.2013).
22. Møller J., Nielsen G.M., Tvedegaard K.C. et al. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2000. Vol. 60, № 6. P. 491–499.
23. Ocal P., Ersoylu B., Cepni I. et al. The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques // J. Assist. Reprod. Genet. 2012. Vol. 29, № 4. P. 299–304. – doi: 10.1007/s10815-012-9709-y (дата обращения: 18.11.2013).
24. Oncel M.Y., Calisici E., Ozdemir R. et al. Is Folic Acid Supplementation Really Necessary In Preterm Infants With  $\leq 32$  Weeks of Gestation? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013, Sep. 18 [Epub ahead of print].
25. Peng F., Labelle L.A., Rainey B.J., Tsongalis G.J. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations // Int. J. Mol. Med. 2001. Vol. 8, № 5. P. 509–511.
26. Potter K., Hankey G.J., Green D.J. et al. The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis // BMC Cardiovasc. Disord. 2008. Vol. 8. P. 24.
27. Ray J.G., Kearon C., Yi Q. et al. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146, № 11. P. 761–767.
28. Schafer J.H., Glass T.A., Bolla K.I. et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults // J. Am. Geriatr. Soc. 2005. Vol. 53. P. 381–388.
29. Signorello M.G., Segantin A., Passalacqua M. et al. Homocysteine decreases platelet NO level via protein kinase C activation // Nitric Oxide. 2009. Vol. 20, № 2. P. 104–113.
30. Sturm I., Hennermann J.B., von Arnim-Baas A. et al. Thromboembolic events, abortions and a sick infant-unusual presentation of a vitamin deficiency // Internist. (Berl). 2008. Vol. 49, № 12. P. 1507–1511. – doi: 10.1007/s00108-008-2170-4 (дата обращения: 18.11.2013).
31. Till U., Rohl P., Jentsch A. et al. Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> // Atherosclerosis. 2005. Vol. 181, № 1. P. 131–135.
32. Zhang C., Cai Y., Adachi M.T. et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276, № 38. P. 35867–35874.
33. Zhou J., Austin R.C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms // Biofactors. 2009. Vol. 35, № 2. P. 120–129.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы и редакция выражают благодарность компании «Космофарм».