

Полтавцева О.В., Нестеров Ю.И., Тепляков А.Т.

Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН,
г. Томск

ГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ

Обследованы 80 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), осложненной транзиторной ишемической атакой (ТИА), в возрасте от 40 до 70 лет. Проведено определение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, проанализированы результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови отмечено у 77,5 % пациентов. Патологические изменения головного мозга при МРТ определялись у 83,7 % пациентов. У 23,7 % больных при МРТ выявлены очаги лейкоареоза. Концентрация гомоцистеина была больше у пациентов с патологическими изменениями на МР-томограммах, по сравнению с группой больных без изменений при МРТ ($p < 0,0001$). Также установлено, что у пациентов с наличием лейкоареоза на МР-томограммах уровень гомоцистеина достоверно ($p = 0,034$) выше, чем у пациентов без лейкоареоза. Таким образом, среди пациентов с АГ, осложненной ТИА, и патологическими изменениями головного мозга при МРТ концентрация гомоцистеина в сыворотке крови выше, чем у больных без патологических изменений.

Ключевые слова: гомоцистеин; артериальная гипертензия; транзиторная ишемическая атака; лейкоареоз.

Poltavtseva O. V., Nesterov Y. I., Teplyakov A. T.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo
FSB Institution «Research Institute for Cardiology» of SB RAMS, Tomsk

HOMOCYSTEINEMIA AND STRUCTURAL CHANGES OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TRANSITORY ISCHEMIC ATTACK

80 patients with arterial hypertension (AG) complicated by transitory ischemic attack (TIA) aged 40-70 years were examined. Concentration of homocysteine in blood serum and brain magnetic resonance imaging (MRI) were investigated. Raising of homocysteine level in blood serum was noted in 77,5 % of patients. Pathological changes of brain MRT were determined in 83,7 % of patients. MRI showed leukoaraiosis area 23,7 % of patients. The patients with pathological MRI-changes had higher concentration of homocysteine in comparison with the patients without MRI-changes ($p < 0,0001$). As well, the patients with leukoaraiosis area had higher homocysteine level in comparison with the patients without leukoaraiosis ($p = 0,034$). Thus, the homocysteine concentration is higher in patients with AG, complicated by TIA and pathological MRI-changes in comparison with the patients without pathological changer.

Key words: homocysteine; arterial hypertension; transitory ischemic attack; leukoaraiosis.

В последнее десятилетие среди многочисленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений определенное значение придают гипергомоцистеинемии (ГГЦ) — повышению концентрации аминокислоты гомоцистеина в сыворотке крови.

В ряде исследований установлено, что ГГЦ является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в том

числе и цереброваскулярных [1]. Результаты мета-анализа показали наличие положительной связи между уровнем гомоцистеина в плазме крови и инсультом во всех возрастных группах, независимой от курения, уровня холестерина и наличия артериальной гипертензии (АГ) [2]. Помимо того, доказано, что уровень общего гомоцистеина является сильным независимым предиктором как впервые развившегося, так и повторного инсульта [3].

ГГЦ способствует нарушению когнитивных функций [4-7], а также развитию неврологических и психических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [8]. У пациентов с болезнью Альцгеймера высокий уровень гомоцистеина ассоциируется с атрофией белого вещества головного мозга [7]. В других исследо-

Корреспонденцию адресовать:

ПОЛТАВЦЕВА Ольга Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.
Тел.: +7-905-075-95-83.
E-mail: olgavlap@rambler.ru

ваниях показано, что ГГЦ — независимый фактор риска для «немного» инфаркта мозга [9, 10]. Jeong S.K. и соавт. (2011) отметили, что повышение концентрации гомоцистеина связано с увеличением резистентности церебральных артерий у больных с лакунарными инфарктами [11]. Высокие уровни гомоцистеина плазмы также обнаруживались при сочетании лакунарного инсульта с лейкоареозом [12].

Однако, значение концентрации гомоцистеина при цереброваскулярных осложнениях АГ, а также связь между ее увеличением и патологическими изменениями головного мозга находятся на стадии изучения.

Цель исследования — определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с АГ, осложненной транзиторной ишемической атакой (ТИА), и его связи со структурными изменениями головного мозга, выявляемыми методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 80 пациентов с АГ 1-3 степени (ВНОК, 2010), 41 мужчина (51,3 %) и 39 женщин (48,7 %) в возрасте от 40 до 70 лет. Средний возраст составил 56,9 лет (95% Доверительный интервал (ДИ) 55,1-58,7 лет). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Основной критерий включения больных в исследование — перенесенная в течение предшествующих 6 месяцев ТИА.

В исследование не включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом по геморрагическому типу, стенокардией III и IV функционального класса (ФК), фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью выше II ФК, сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, гипотиреозом, онкологическими заболеваниями, а также получающих противоэpileптические средства и фибраты, которые способствуют ГГЦ [13].

Лабораторные исследования включали определение в сыворотке крови уровня глюкозы, креатинина, общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) с последующим расчетом ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производился по формуле Кокрофта-Голта.

Концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с исполь-

зованием набора реагентов. Забор крови из локтевой вены производился утром натощак, кровь собирали в охлажденные пробирки и держали на холоде до центрифугирования. Полученные образцы сыворотки замораживались и сохранялись при температуре 82-84°C в течение 3-4 мес. до выполнения исследования. Увеличение концентрации гомоцистеина более 15 мкмоль/л расценивалось как ГГЦ.

Всем пациентам проведена МРТ головного мозга. Исследование выполнялось на магнитно-резонансном томографе «Magnetom-OPEN», имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование проводилось в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, оценивали размеры желудочков головного мозга, состояние субарахноидального пространства. Лейкоареоз («перивентрикулярное свечение») определяли как диффузное двустороннее изменение белого вещества полушарий головного мозга в виде снижения его плотности, чаще всего вокруг боковых желудочков, особенно их передних рогов, по увеличению интенсивности сигналов.

Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы «STATISTICA 6.1» (лицензия № ВХХR006B092218FAN11). Количественные показатели представлены с указанием 95% ДИ. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах использовались критерии согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различий парных независимых совокупностей проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для определения существования связи между параметрами вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание гомоцистеина в крови в норме составляет 5-15 мкмоль/л. В проведенном нами исследовании среднее значение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови составило 24,45 мкмоль/л (95% ДИ 21,83-27,04 мкмоль/л), минимальное — 3,1 мкмоль/л, максимальное — 50,0 мкмоль/л. Повышение уровня гомоцистеина отмечено у большинства пациентов с АГ, осложненной ТИА — у 62 пациентов (77,5 %) (рис. 1). Нормальный уровень гомоцистеина в сыворотке крови выявлен только у 17 больных (21,3 %), пониженный — у одного (1,2 %).

Сведения об авторах:

ПОЛТАВЦЕВА Ольга Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

НЕСТЕРОВ Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ТЕПЛЯКОВ Александр Трофимович, доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности, ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томск, Россия.

Признаками поражения головного мозга как органа-мишени АГ считают когнитивные расстройства и феномен лейкоареоза по данным МРТ [14]. В стандартный план обследования пациента с АГ обычно не входит МРТ, поэтому поражение головного мозга часто выявляется на этапе развития цереброваскулярных осложнений АГ — инсульта или ТИА. Структура изменений МР-томограмм обследованных нами пациентов представлена на рисунке 2. Среди структурных изменений головного мозга преобладали расширение субарахноидальных пространств — у 58 из 80 больных (72,5 %). Очаги лейкоареоза I-II степени визуализировались у 19 пациентов (23,7 %), диффузные субатрофические изменения головного мозга — у 30 (37,5 %), признаки гидроцефалии с рас-

ширением боковых желудочков головного мозга — у 25 (31,2 %). У одной пациентки (1,5 %) обнаружена киста межжелудочковой перегородки размером до 8,0 мм. У 13 пациентов (16,2 %) патологических изменений головного мозга не выявлено.

Таким образом, согласно результатам МРТ, структурные изменения головного мозга определялись у 67 пациентов (83,7 %). Причем, у половины из них (38 из 67 больных или 56,7 %) данные изменения носили комбинированный характер. Расширение субарахноидальных пространств и субатрофические изменения головного мозга сочетались с лейкоареозом и/или гидроцефалией.

На основании данных, полученных с помощью МРТ, пациентов разделили на две группы. Первая

Рисунок 1

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с АГ, осложненной ТИА

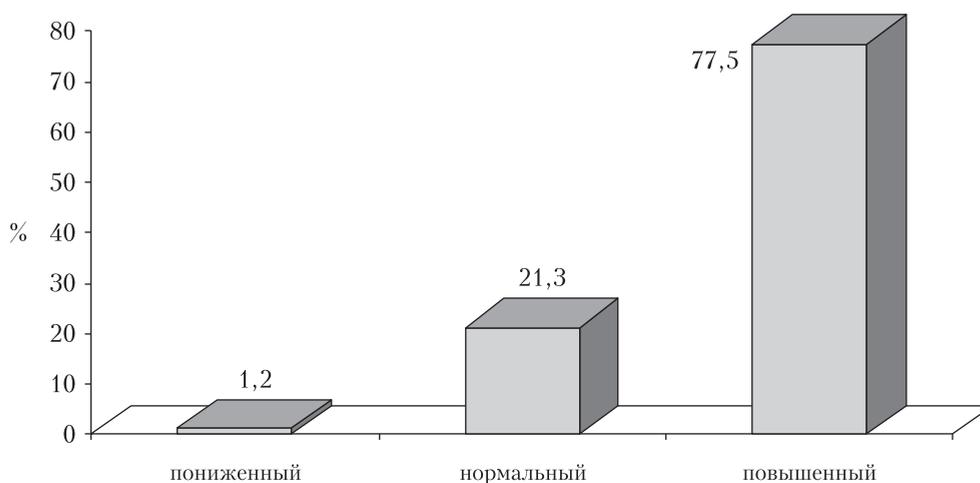
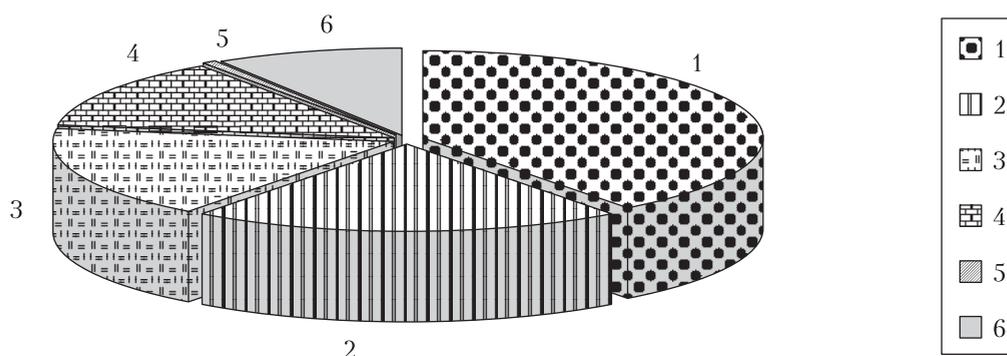


Рисунок 2

Структура изменений головного мозга, выявленных при помощи МРТ, у пациентов с АГ, осложненной ТИА

Примечание: 1 - расширение субарахноидальных пространств; 2 - субатрофические изменения головного мозга; 3 - гидроцефалия; 4 - лейкоареоз I-II степени; 5 - киста межжелудочковой перегородки; 6 - отсутствие изменений.



Information about authors:

POLTAVTSEVA Olga Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, polyclinic therapy and nursery affairs chair, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

NESTEROV Yuri Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, polyclinic therapy and nursery affairs chair, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

TEPLYAKOV Alexandr Trofimovich, doctor of medical sciences, professor, head heart failure department, Research Institute for Cardiology of SB under the RAMS, Tomsk, Russia.

группа состояла из 38 больных с различными сочетаниями вышеперечисленных изменений головного мозга. Вторую группу составили 42 пациента, из которых у 13 (31 %) не было выявлено изменений головного мозга, у 29 (69 %) определялось лишь незначительное расширение субарахноидальных пространств. Обе группы пациентов практически не различались по уровню гликемии и креатинина крови, СКФ, показателям липидограммы (табл. 1).

При проведении анализа концентрации гомоцистеина в каждой группе пациентов было установлено, что уровень гомоцистеина в 2 раза выше у больных в 1-й группе и в среднем составляет 32,65 мкмоль/л (95% ДИ 29,76-35,55), по сравнению с гомоцистеинемией у пациентов 2-й группы – 17,01 мкмоль/л (95% ДИ 14,31-19,7) ($p < 0,0001$) (рис. 3).

В таблице 2 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи между концентрацией гомоцистеина и показателями функции почек и

липидного обмена. Из таблицы видно, что имеется прямая корреляционная зависимость между концентрацией гомоцистеина и уровнем креатинина крови и, соответственно, обратная – между гомоцистеинемией и скоростью клубочковой фильтрации.

Установлена корреляционная связь между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и всеми показателями липидограммы, кроме ХС ЛПНП. Во 2-й группе больных не выявлено связи между ХС ЛПНП и концентрацией гомоцистеина, и только в 1-й группе пациентов определена статистически значимая корреляция между гомоцистеинемией и уровнем ХС ЛПНП. В то же время, в нашем исследовании установлено, что у больных АГ, осложненной ТИА, уровень гомоцистеина положительно коррелировал с ХС ЛПВП, обладающим антиатерогенным действием. Тем не менее, корреляция между концентрацией гомоцистеина и атерогенными фракциями липидов (ТГ и ЛПОНП) определена как более сильная и значимая.

Таблица 1
Сравнительная характеристика групп пациентов с АГ, осложненной ТИА, в зависимости от патологических изменений при МРТ

Показатель	Пациенты 1-й группы с изменениями на МР-томограммах (n = 38)	Пациенты 2-й группы с неизменными МР-томограммами (n = 42)	p
Мужчины	20 (52,6 %)	21 (50 %)	0,75
Женщины	18 (47,4 %)	21 (50 %)	0,75
Возраст, лет	57,84 (95% ДИ 55,17-60,81)	56,28 (95% ДИ 53,76-58,81)	0,27
Глюкоза, ммоль/л	5,60 (95% ДИ 5,43-5,77)	5,53 (95% ДИ 5,35-5,71)	0,48
Креатинин, мкмоль/л	90,82 (95% ДИ 86,12-95,51)	92,07 (95% ДИ 87,96-96,18)	0,79
СКФ, мл/мин	98,79 (95% ДИ 91,91-105,68)	101,09 (95% ДИ 91,76-110,43)	0,81
ОХС, ммоль/л	6,42 (95% ДИ 6,14-6,70)	6,38 (95% ДИ 6,15-6,61)	0,89
ТГ, ммоль/л	1,78 (95% ДИ 1,65-1,91)	1,65 (95% ДИ 1,54-1,76)	0,16
ЛПНП, ммоль/л	4,39 (95% ДИ 4,18-4,61)	4,37 (95% ДИ 4,17-4,58)	0,74
ЛПОНП, ммоль/л	0,81 (95% ДИ 0,75-0,87)	0,75 (95% ДИ 0,70-0,80)	0,15
ЛПВП, ммоль/л	1,22 (95% ДИ 1,16-1,29)	1,25 (95% ДИ 1,18-1,33)	0,69
Гомоцистеин, мкмоль/л	32,65 (95% ДИ 29,76-35,55)	17,01 (95% ДИ 14,31-19,70)	0,0000*

Примечание: * статистически значимые различия.

Рисунок 3
Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с АГ, осложненной ТИА, в зависимости от изменений на МР-томограммах головного мозга ($p < 0,0001$)

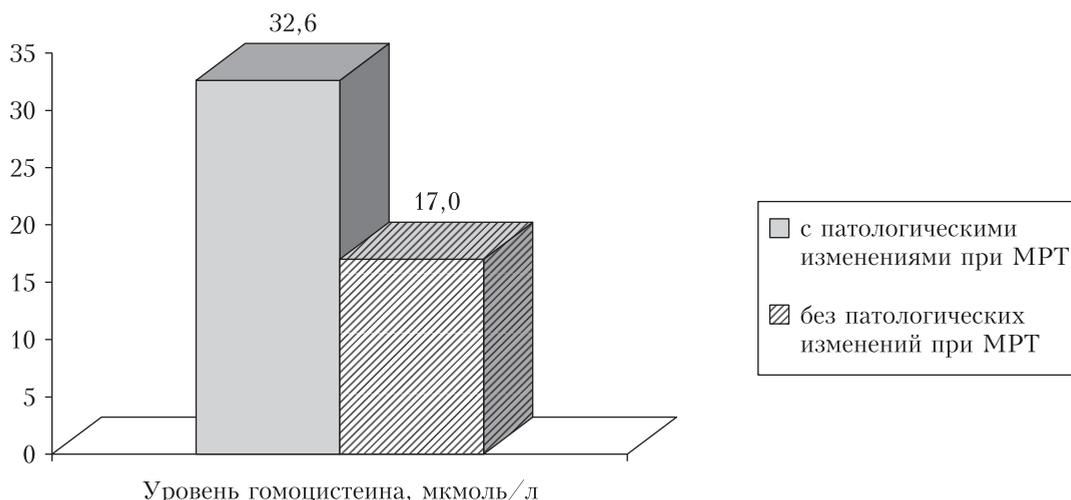


Таблица 2
Корреляции между показателями липидного обмена и концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с АГ, осложненной ТИА

Показатели	Все обследованные пациенты (n = 80)	Пациенты 1-й группы с изменениями на МР-томограммах (n = 38)	Пациенты 2-й группы без изменений на МР-томограммах (n = 42)
Креатинин	r = 0,2857 p = 0,0102*	r = 0,3922 p = 0,0149*	r = 0,3512 p = 0,0226*
СКФ	r = -0,2354 p = 0,0355*	r = -0,3285 p = 0,0440*	r = -0,3798 p = 0,0131*
Общий ХС	r = 0,3121 p = 0,0048*	r = 0,5276 p = 0,0007*	r = 0,3427 p = 0,0263*
ТГ	r = 0,4735 p = 0,00001*	r = 0,5283 p = 0,0006*	r = 0,5474 p = 0,0002*
ЛПНП	r = 0,1554 p = 0,1686	r = 0,3306 p = 0,0426*	r = 0,0882 p = 0,5785
ЛПОНП	r = 0,4748 p = 0,00001*	r = 0,5219 p = 0,0008*	r = 0,5511 p = 0,0001*
ЛПВП	r = 0,3069 p = 0,0056*	r = 0,4657 p = 0,0032*	r = 0,4440 p = 0,0032*

Примечание: * статистически значимые корреляции.

По данным зарубежных исследователей, ГЦ ассоциируется с лейкоареозом, причем установлено, что концентрация гомоцистеина коррелирует с выраженностью лейкоареоза [12, 15]. Однако в нашей стране исследования, посвященные этой теме, немногочисленны. Между тем, изучение этого вопроса позволит определить сывороточные маркеры структурных изменений головного мозга и расширить показания к проведению МРТ у пациентов с АГ.

В нашем исследовании пациентов 1-й группы разделили на две подгруппы: с наличием лейкоареоза и без него. Выяснилось, что у пациентов с очагами лейкоареоза на МР-томограммах концентрация гомоцистеина в сыворотке крови оказалась достоверно выше, чем у больных без МР-признаков лейкоареоза. Так, если у пациентов с патологическими изменениями головного мозга, но без лейкоареоза уровень гомоцистеина составил 29,06 мкмоль/л (95% ДИ 24,60-33,51), то у больных, которые имели различные изменения на МР-томограммах и в том числе лейкоареоз – 36,25 мкмоль/л (95% ДИ 32,96-39,54) (p = 0,034). Таким образом, результаты нашей работы согласуются с данными некоторых исследователей, подтверждающими связь гипергомоцистеинемии с лейкоареозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гомоцистеин является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. В нормальных условиях гомоцистеин фильтруется в клубочках, а затем реабсорбируется в почечных канальцах и уже в клетках почек подвергается оксидативному расщеплению. Доказано наличие сильной положительной корреляции между гомоцистеинемией и уровнем креатинина в сыворотке крови [1]. Прямая корреляционная зависимость между концентрациями гомоцистеина и креатинина установлена и сре-

ди наших пациентов с АГ, осложненной ТИА: r = 0,2857, p = 0,01. Соответственно, отмечена отрицательная корреляционная связь между гомоцистеинемией и СКФ: r = -0,2354, p = 0,03.

Известно, что гомоцистеин влияет на синтез холестерина в клетках печени и эндотелия путем стимуляции экспрессии гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы) – ключевого фермента синтеза холестерина [1]. В нашем исследовании выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией гомоцистеина и показателями липидограммы. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [1], обнаружившими связь между ГЦ и повышением уровня общего ХС сыворотки крови.

Специфичным для АГ является поражение белого вещества полушарий головного мозга – лейкоареоз. Это поражение обусловлено изменениями корково-медулярных артерий и микроциркуляторного русла, возникающими чаще вследствие неконтролируемой АГ. Перивентрикулярная зона белого вещества рассматривается как зона терминального кровоснабжения, что определяет ее особую чувствительность, как к повышению артериального давления, так и к гипотонии. В патогенезе лейкоареоза ведущим фактором является ишемия именно этих отделов головного мозга.

Известно, что лейкоареоз тесно коррелирует с тяжестью и длительностью АГ и появляется уже на ранних стадиях заболевания. Поэтому у пациентов с АГ, осложненной ТИА, очаги лейкоареоза обнаруживаются так часто (в 23,7 % случаев).

Лейкоареоз характеризуется мелкоочаговыми и диффузными изменениями в белом веществе, которые представлены распространенным спонгиозом, развившимся вследствие хронической гипоксии этой области мозга; очагами полного или неполного некроза; образованием мелких полостей; прогрессирующей деструкцией миелина нервных волокон. Сначала эти изменения развиваются перивентрикулярно вокруг передних рогов боковых желудочков, а в последующем распространяются по боковым отделам желудочков симметрично в обоих полушариях мозга.

Данные, полученные в нашей работе, подтверждают выводы некоторых исследователей о взаимосвязи лейкоареоза и гипергомоцистеинемии. Поскольку лейкоареоз у больных АГ часто протекает бессимптомно, то обнаружение ГЦ у пациентов с лейкоареозом может явиться показанием к проведению МРТ головного мозга даже в отсутствие клинических признаков цереброваскулярных осложнений. По результатам МРТ можно будет судить о степени поражения головного мозга как органа-мишени и необходимости проведения лечебно-профилактических мероприятий, в том числе назначения препаратов, оказывающих ангиопротективное, нейропротективное и нейротрофическое действие.

В то же время, в нашем исследовании установлена связь ГПЦ не только с лейкоареозом, но и с любыми другими структурными изменениями головного мозга. Можно предположить, что гипергомоцистеинемия служит маркером органических изменений головного мозга сосудисто-ишемического характера у больных с АГ и цереброваскулярными осложнениями.

ВЫВОДЫ:

1. У 77,5 % пациентов с АГ, осложненной ТИА, выявлена гипергомоцистеинемия.

2. Выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови и показателями липидного обмена.
3. Среди больных АГ, осложненной ТИА, уровень гомоцистеина в группе пациентов с патологическими изменениями на МР-томограммах головного мозга оказался значимо выше ($p < 0,0001$), чем в группе больных без патологических изменений.
4. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у больных с наличием лейкоареоза на МР-томограммах достоверно ($p = 0,034$) выше, чем у пациентов без признаков лейкоареоза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Хубутя, М.Ш. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата /М.Ш. Хубутя, О.П. Шевченко. – М., 2004. – 272 с.
2. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis //JAMA. – 2002. – V. 288(16). – P. 2015-2022.
3. Further evidence of interrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients: a cross-sectional study /E.H. Mizrahi, S. Noy, B.A. Sela et al. //Isr. Med. Assoc. J. – 2003. – V. 5(11). – P. 791-794.
4. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients /P.S. Sachdev, M.J. Valenzuela, H. Brodaty et al. //Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2003. – V. 15(3). – P. 155-162.
5. Nilsson, K. Plasma homocysteine and cognition in elderly patients with dementia or other psychogeriatric diseases /K. Nilsson, L. Gustafson, B. Hulberg //Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2010. – V. 30(3). – P. 198-204.
6. Homocysteine and cognitive function in very elderly nondemented subjects /R.K. West, M.S. Beeri, J. Schmeidler et al. //Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2011. – V. 19(7). – P. 673-677.
7. Homocysteine effects on brain volumes mapped in 732 elderly individuals /P. Rajagopalan, X. Hua, A.W. Toga et al. //Neuroreport. – 2011. – V. 22(8). – P. 391-395.
8. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression /R.C. Ho, M.W. Cheung, E. Fu et al. //Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2011. – V. 19(7). – P. 607-617.
9. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction /N.K. Kim, B.O. Choi, W.S. Jung et al. //Neurology. – 2003. – V. 61(11). – P. 1595-1599.
10. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease /T. Matsui, M. Nemoto, M. Maruyama et al. //Neurodegener. Dis. – 2005. – V. 2(6). – P. 299-304.
11. Jeong, S.K. Homocysteine and pulsatility index in lacunar infarction /S.K. Jeong, D.H. Kim, Y.I. Cho //Clin. Neurol. Neurosurg. – 2011. – V. 113(6). – P. 459-463.
12. Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study /U. Khan, C. Crossley, L. Kalra et al. //Stroke. – 2008. – V. 39(11). – P. 2943-2949.
13. Increase in plasma homocysteine levels induced by drug treatments in neurologic patients /A. Siniscalchi, F. Mancuso, L. Gallelli et al. //Pharmacol. Res. – 2005. – V. 52(5). – P. 367-375.
14. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document /G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosec et al. //J. of Hypertension. – 2009. – V. 27. – P. 2121-2158.
15. Homocysteine and ischemic stroke subtype: a relationship study in Chinese patients /Y. Ma, X. Zhao, W. Zhang et al. //Neurol. Res. – 2010. – V. 32(6). – P. 636-641.

