

# ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ

## И ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Статья посвящена роли гомоцистеина в организме человека. Аминокислота гомоцистеин является продуктом деметилирования метионина. При повышении уровня гомоцистеина он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления. 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. Гипергомоцистеинемия как следствие нарушенного метаболизма гомоцистеина считается независимым фактором риска развития инсульта у человека. Показана роль нейропротективной терапии в прерывании или замедлении последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, ишемический инсульт, нейропротекция.

N.V. PIZOVA, MD, Prof., N.A. PIZOV  
Yaroslavl State Medical University  
HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ISCHEMIC STROKE

The article deals with the role of homocysteine in the human body. The amino acid homocysteine is a product of methionine demethylation. When the level of homocysteine increases, it damages the tissue structures of the arteries, initiating the release of cytokine, cyclins and other mediators of the inflammation. Its accumulation results in the loosening of arterial walls, formation of local defects in endothelium, which in turn leads to deposition on the cardiovascular wall of cholesterol and calcium. Hyperhomocysteinemia as a consequence of disturbed homocysteine metabolism is considered an independent factor in the risk of human stroke. The role of neuroprotective therapy in interrupting or decelerating the sequence of damaging biochemical and molecular processes capable of causing irreversible coronary damage to the brain is demonstrated.

**Keywords:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, ischemic stroke, neuroprotection.

Особый интерес исследователей вот уже около половины века привлекает аминокислота гомоцистеин (ГЦ), которая является продуктом деметилирования метионина. ГЦ представляет собой серосодержащую аминокислоту, синтезируемую эндогенно из метионина [1]. Обмен ГЦ основан на двух биохимических константах – реметилировании и транссульфировании, именно баланс между этими механизмами и определяет его уровень [1, 2]. Для функционирования обоих путей необходима достаточная концентрация витаминов В1, В6, В12 и фолиевой кислоты, которые выступают как коферменты в реакциях реметилирования и транссульфирования [1–3]. В плазме крови свободный (восстановленный) ГЦ присутствует в небольших количествах (1–2%). Примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида цистеинил гомоцистеина и гомоцистина. Около 80% ГЦ связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином, образуя дисульфидную связь с цистеином.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме ГЦ в плазме, катализируя превращение 5-, 10-метилтетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат [4]. ГЦ является важным промежуточным звеном в метаболизме метионина и вызывает чрезмерное производство активных форм кислорода [5, 6]. Во время стресса уровни активных форм кислорода могут быть резко увеличены, что приводит к повреждению клеточных структур. Например, повышенный уровень ГЦ может индуцировать клеточный апоптоз [7]. Показано, что

повышение уровня ГЦ плазмы ассоциируется с увеличением риска ишемического инсульта (ИИ) [8, 9]. Ген МТГФР локализован на хромосоме 1 р36.3, и на сегодняшний день в идентифицированном гене МТГФР обнаружено более 40 точечных мутаций или точечных нуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) [10]. Из них наиболее значимыми мутациями, связанными с ИИ, являются С677Т (rs1801133) и А1298С (rs1801131) [11, 12]. Наиболее часто изучаемый генетический вариант, демонстрирующий самую сильную ассоциацию с повышенным уровнем ГЦ, представляет собой замещение цитозина (С) на тимин (Т) в положении 677 гена МТГФР (rs1801133) [13–15]. Эта миссенс-мутация приводит примерно к 70%-ному и 35%-ному снижению нормальной ферментативной активности МТГФР у носителей генотипов ТТ и СТ соответственно [16]. Вариант А1298С приводит к замещению глутамата (Glu) на аланин (Ala) в кодоне 429 в S-аденозилметиониновом регуляторном домене белка МТГФР [17, 18]. Генетический вариант МТГФР С677Т может приводить к повышенным уровням ГЦ плазмы и, таким образом, к увеличению риска развития ИИ [19, 20], что подтверждено в других исследованиях [8, 9, 21].

Согласно современным представлениям, кроме физиологической функции, ГЦ обладает многокомпонентным патогенетическим действием. Он повреждает тканевые структуры артерий, инициируя высвобождение цитокинов, циклинов и других медиаторов воспаления [3, 22–27]. 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 [28–31]. Считается, что ГЦ повышает риск тромбообразования путем индукции повреждения эндотелия в венозной и артериальной сосудистой системе [15]. ГЦ является потенциальным прокоагулянтом благодаря способности ингибировать антитромбин III, протеин С и активировать V и XII факторы, что имеет особую важность для развития атеротромботических и кардиогенных ишемических инсультов [32–35]. Воздействуя на тканевое дыхание и вызывая окисление липопротеидов низкой плотности и других компонентов атеросклеротической бляшки, ГЦ провоцирует оксидантный стресс в эндотелиальных клетках [36]. Кроме того, ингибируя фермент NO-синтазу, он блокирует синтез оксида азота – мощного эндогенного вазодилатора [23].

Нормальное содержание ГЦ в крови – 5–15 мкмоль/л. В течение жизни средний уровень увеличивается на 3–5 мкмоль/л. Это связано с ухудшением функции почек и других физиологических реакций, влияющих на обменные процессы в организме. Уровень содержания в крови ГЦ зависит от пола и возраста: он выше у мужчин и лиц старших возрастных групп. В возрасте 40–42 лет у мужчин и женщин разница в концентрации ГЦ составляет примерно 2 мкмоль/л, со средними значениями около 11 и 9 мкмоль/л соответственно [37]. Существуют наблюдения, что у пациентов старше 55 лет уровень ГЦ в крови выше, чем у больных более молодого возраста [38].

Метаанализ опубликованных исследований показывает, что повышение уровня ГЦ является индуктором атерогенеза. По приблизительным оценкам, снижение уровня ГЦ до 10 мкмоль/л могло бы предотвратить или отсрочить развитие цереброваскулярной патологии у 15–40% населения [39]. Также при длительном наблюдении в течение 4,5 года за 641 пациентом в 13 странах показано, что высокий уровень ГЦ приводит к трехкратному увеличению риска развития цереброваскулярных болезней и значение ГЦ является важным для определения прогноза больных с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [40].

Как было подтверждено многими исследованиями, даже умеренная гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может увеличить риск развития ИИ, вероятно, из-за плейотропных биохимических свойств ГЦ и его влияния на атеросклеротические изменения сосудов [41–45]. Фактически ГЦ подавляет продуцирование NO эндотелиальными клетками и тромбоцитами и увеличивает образование активных форм кислорода благодаря высвобождению арахидоновой кислоты из тромбоцитов. Он также ингибирует глутатионпероксидазу и, таким образом, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток [44].

Повышенные уровни ГЦ в плазме ассоциировались с риском ИИ в обсервационных исследованиях [46]. Более того, экспериментальные исследования показывают, что увеличение общего уровня ГЦ усугубляет сосудистые заболевания [47]. В исследовании Han L. с соавт. [9], включившем 5 935 пациентов, средние уровни ГГЦ составляли 13,60 мкмоль/л в группе в целом, у мужчин – 15,96 мкмоль/л, у женщин – 11,70 мкмоль/л. Мужчины имели более высокие уровни ГГЦ и более высокую распростра-

ненность ГГЦ, чем женщины в различных возрастных группах ( $p < 0,0001$ ). Также отмечено, что степень и распространенность ГГЦ увеличиваются с возрастом. Пациенты с ИИ также были дополнительно разделены на 2 группы на основе уровней ГЦ (<15 и  $\geq 15$  мкмоль/л). Авторы выявили, что после 2,7 года наблюдения частота ИИ составила 3,82% у пациентов с гипертонической болезнью, 6,18% в группе ГГЦ (ГЦ  $\geq 15$  мкмоль/л) и 2,84% в контрольной группе (ГЦ < 15 мкмоль/л). ОР (95% ДИ) для ИИ, вызванных ГГЦ, были 2,18 (1,65–2,89), 2,40 (1,56–3,67) и 2,73 (1,83–4,08) для всех участников, мужчин и женщин соответственно. В другом исследовании при обследовании 5 665 жителей Великобритании среднего возраста были получены доказательства связи уровня ГЦ с развитием мозгового инсульта. При длительном (в течение 12,8 года) наблюдении оказалось, что уровень ГЦ был выше в группе, состоящей из 141 мужчин, у которых развился ИИ, чем в группе контроля того же возраста. Разница в величине относительного риска инсульта составляла 2,8 между лицами с верхними и нижними квартилями уровня ГЦ. Тяжелая ГГЦ является причиной более половины всех случаев ИИ у больных в возрасте до 30 лет [48]. ГГЦ средней степени тяжести обнаруживается у 42% больных с цереброваскулярными нарушениями в возрасте до 55 лет [49].

Исследования *случай – контроль* показали, что повышенный уровень ГЦ является прежде всего фактором риска развития лакунарного инсульта [50, 51]. В случае лакунарного подтипа показана гетерогенность внутри этого подтипа с наиболее сильными ассоциациями в этих случаях с заболеванием мелких сосудов и множественными лакунарными инфарктами и лейкоареозом при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [52]. В других исследованиях показано, что ГЦ увеличивает риск развития как ИИ на фоне заболевания мелких сосудов, так и атеротромботических инсультов [50, 53, 54]. Высокий уровень ГЦ ассоциируется с атеросклерозом сонных артерий как у пожилых, так и у молодых пациентов [55, 56]. Было показано, что повышение концентрации ГЦ ассоциировано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [57]. Соответственно, у пациентов с атеросклеротическим поражением дуги аорты и ее ветвей существенно повышен риск развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ИИ, в первую очередь атеротромботического подтипа.

В настоящее время показано, что повышенный уровень ГЦ связан со вторичными сосудистыми событиями и повышенной смертностью после инсульта [58, 59]. По данным Shi Z. с соавт. [60], которые наблюдали 3 799 пациентов с первым ИИ в течение 48 месяцев и определяли уровень ГЦ в первые сутки с момента госпитализации, 233 (6,1%) пациента умерли. После корректировки на возраст, курение, сахарный диабет и другие факторы риска ССЗ пациенты с самым высоким квартилем ГГЦ ( $>18,6$  мкмоль/л) имели 1,61-кратный повышенный риск смерти (ОР 1,61; 95% ДИ, 1,03–2,53) по сравнению с пациентами с низким квартилем ГГЦ ( $\leq 10$  мкмоль/л). Дальнейший анализ подгрупп показал, что эта корреляция была существенной только при

атеротромботическом подтипе (ОР 1,80, 95% ДИ, 1,05–3,07), но не была значимой при инсульте с поражением мелких сосудов (ОР 0,80, 95% ДИ, 0,30–2,12). Риск смерти, связанной с инсультом, был в 2,27 раза выше у пациентов в третьем квартиле ГЦ (ОР 2,27, 95% ДИ, 1,06–4,86) и в 2,15 раза выше у пациентов в четвертом квартиле (ОР 2,15, 95% ДИ, 1,01–4,63), чем у пациентов с самым низким квартилем ГЦ. R. Cui с соавт. [59] также сообщили, что у пациентов с самым высоким квартилем ГЦ значительно повышен риск смертности при ИИ (ОР 4,35, 95% ДИ, 1,12–16,9) по сравнению с пациентами с нижним квартилем.

Основой терапии ИИ являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти уже не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»). Основные методы реперфузии – тромболитис. Основные методы нейропротекции включают восстановление и поддержание гомеостаза; медикаментозную защиту мозга и такие немедикаментозные методы, как гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия.

Антитромботические препараты, включающие антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательны для всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА [61]. На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота (АСК) является «золотым стандартом» в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы после некардиоэмболического ИИ и ТИА [62].

Проведение нейропротективной терапии направлено на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга. Препаратом, длительно используемым в клинике корректоров гипоксии и ишемии, обладающим комплексным влиянием на многие виды нарушений тканевого метаболизма, является Актовегин, у которого имеются три основных достоинства – широта клинико-фармакологического спектра действия, эффективность и безопасность.

В основе нейрометаболического действия Актовегина лежит очень ценное с точки зрения нейропротекции сочетание антигипоксического и антиоксидантного эффектов. Основной механизм действия Актовегина заключается в улучшении аэробного обмена за счет повышения поступления и утилизации глюкозы и кислорода. Это приводит к стимуляции образования АТФ и нормализации энергетического метаболизма в условиях гипоксии, улучшению обмена веществ и функционирования клетки [63–65]. При этом можно выделить три основные составляющие данного эффекта.

1. Воздействие на транспорт глюкозы. Фракция инозитол-олигосахаридов гемодиализата активизирует переносчиков глюкозы, расположенных в нейрональной мембране, в результате увеличивается поступление глюкозы через гематоэнцефалический барьер.

2. Положительное воздействие на процессы утилизации глюкозы. При гипоксии, как известно, снижается активность фермента пируватдегидрогеназы (ПДГ). Вследствие этого значительно ослабляется превращение глюкозы через пируват в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). В свою очередь, ацетил-КоА является тем субстратом, который включается в цикл лимонной кислоты и вместе с тем представляет собой мощный стимулятор аэробного обмена и энергообеспечения клетки. Наконец, ацетил-КоА необходим для образования ацетилхолина – важнейшего нейромедиатора в ЦНС. Кроме того, фосфатная фракция Актовегина обладает способностью стимулировать активность ПДГ, посредством чего повышается образование ацетил-КоА, поступающего затем в цитратный цикл и в цепь переноса электронов для аэробного обмена глюкозы. Таким образом, вырабатывается большее количество АТФ, а также не нарушается процесс образования нейромедиаторов.

3. Улучшение внутриклеточной утилизации кислорода. В условиях гипоксии в тканях мозга повышается образование и накопление недоокисленных продуктов обмена (лактата), и в результате развивается ацидоз. Вследствие закисления среды нарушается активность различных восприимчивых к уровню pH ферментов и ослабляется способность нейронов к утилизации глюкозы в нормальном количестве. Актовегин стимулирует утилизацию кислорода нейронами и повышает образование АТФ. Этот эффект является дозозависимым [65, 66].

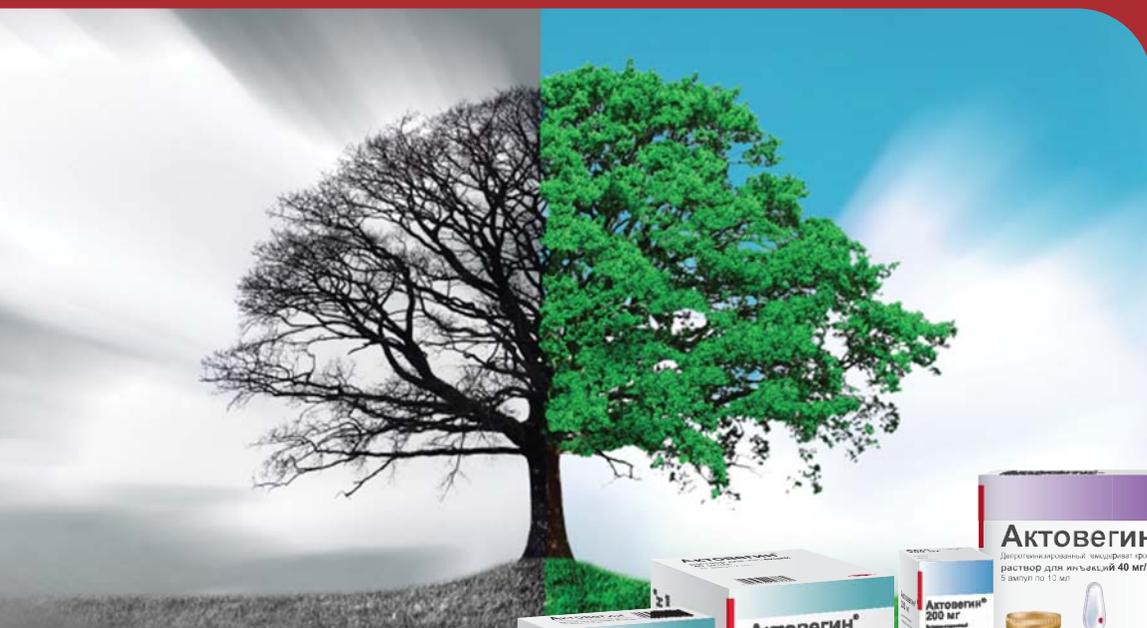
Кроме того, известно, что под действием Актовегина происходит увеличение образования энергетических фосфатов непосредственно в митохондриях. При этом насыщение мозга кислородом увеличивается примерно на 30% [67]. Помимо антигипоксического действия, Актовегин также обладает выраженным антиоксидантным эффектом, являющимся составной частью нейропротективного действия препарата. В работах *in vitro* было показано, что Актовегин улучшает метаболизм в клетках, увеличивает выживаемость нейронов за счет снижения уровня маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм кислорода в клетках, причем эти эффекты носят четкий дозозависимый характер. Также было показано, что под влиянием препарата происходит увеличение плотности дендритной сети и увеличение числа нейрональных синапсов. Помимо этого, недавно установлено, что Актовегин ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы – ядерного фермента, избыточная активация которого может запускать процессы клеточной гибели таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. Кроме этого, установлено воздействие Актовегина на внутриклеточные сигнальные пути с преимущественным влиянием на митогенактивируемые протеинкиназы (p38МАРК) и фосфатидилинозитол-3 киназы (PI-3K), которые принимают участие в регуляции апоптоза в разных типах клеток [68, 69].

Также необходимо подчеркнуть, что Актовегин оказывает положительное действие на нарушенный церебральный метаболизм при реперфузии мозга, предотвращая снижение содержания креатинфосфата и АТФ в коре и



# АКТОВЕГИН®

энергия жизни



**Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен**

- **Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)**
- **Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)**

### **Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®**

**Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: май 2017.

ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.  
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

[www.actovegin.ru](http://www.actovegin.ru)  
[www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

гиппокампе. По данным электроэнцефалографии установлено повышение резистентности мозговой ткани к кислородной недостаточности при высотной гипоксии [63, 64].

В экспериментальных исследованиях показано, что Актовегин не только помогает нейронам пережить период критической ишемии, но и сокращает отрицательное действие постишемической реперфузии, способствуя ликвидации отсроченного энергетического дефицита в церебральной коре и гиппокампе взрослых крыс [70]. Это делает обоснованным применение данного препарата в раннем восстановительном периоде.

По данным литературы, накоплен определенный опыт использования препарата на разных этапах оказания помощи больным с церебральным инсультом [71–74]. Так, струйное внутривенное введение 10 мл раствора актовегина (400 мг вещества) бригадой скорой помощи на догоспитальном этапе с последующим 14-дневным курсом инфузионного введения 10%-ного раствора препарата на 250 мл хлорида натрия (1 000 мг вещества) 1 р/сут в условиях стационара способствовало значительному улучшению восстановления неврологических функций к концу 2-й нед. заболевания [75]. У 45% больных, получавших Актовегин, отмечено полное восстановление, достоверно опережая этот показатель (25%) в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в указанном исследовании представлен достаточно большой процент ТИА и малых инсультов (как в основной, так и контрольной группе), что требует дополнительного анализа и уточнения. Эффективность применения Актовегина в дозах 1000–2000 мг/сут в остром периоде инсульта, в том числе и у пациентов с тяжелым течением заболевания, показана и в других исследованиях [71, 72, 74–77]. Причем более раннее начало лечения (до 6 ч от появления первых симптомов) позволяло в 2 раза снизить летальность при сравнении с отсроченным началом терапии (более суток от момента инсульта).

Лицам с выявленной ГЦ 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, а также контролировать уровень ГЦ, коагулограмму, липидограмму 2 раза в год. В острой и подострой стадиях ИИ при выявлении ГЦ, помимо общепринятой терапии, рекомендован прием фолиевой кислоты и препаратов, содержащих высокие дозы витаминов группы В, что является компонентом вторичной профилактики инсульта [78].

Недавнее крупномасштабное исследование по первичной профилактике инсульта в Китае (China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT), набравшее только пациентов с гипертонической болезнью, продемонстрировало положительный эффект в снижении риска развития инсульта при применении витаминов группы В [79]. Вторичный анализ в исследовании Vitamins to Prevent Stroke (VITATOPS) выявил пограничный эффект от лечения витаминами группы В пациентов с лакунарным инсультом (отношение рисков 0,80 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,67–0,96), тогда как на МРТ результат терапии была связан с уменьшением прогрессирования объема поражения белого вещества у пациентов с тяжелыми поражениями белого вещества [80].

Таким образом, повышенный уровень ГЦ наблюдается при ИИ, являясь отчасти модифицируемым фактором риска. Патогенез ГЦ в настоящее время привлекает большое внимание исследователей, потому что раннее вмешательство может быть полезным для пациентов и позволит предотвратить ГЦ-индуцированное дополнительное повреждение клеток. Простой анализ крови, который может легко обнаружить ГЦ, может быть полезным при скрининговом обследовании пациентов с ССЗ. Вопрос о терапии ГЦ остается дискуссионным и требует дальнейшего углубленного изучения.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Champe P, Harvey R. Biochemistry. Lippincott's Illustrated Reviews 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008: 261–276.
2. McCully KS. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation. *Ann Clin Lab Sci.*, 2009, 39(3): 219–232.
3. Dietrich-Muszalska A, Malinowska J, Olas B et al. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochem. Res.*, 2012, 37(5): 1057–62.
4. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*, 2015, 132: e6–9.
5. Elanchezian R, Palsamy P, Madson CJ, Lynch DW, Shinohara T. Age-related cataracts: homocysteine coupled endoplasmic reticulum stress and suppression of Nrf2-dependent antioxidant protection. *Chem Biol Interact*, 2012, 200: 1–10.
6. Zhang D, Fang P, Jiang X, Nelson J, Moore JK, Kruger WD, Berretta RM, Houser SR, Yang X, Wang H. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice. *Circ Res*, 2012, 111: 37–49.
7. Wang X, Cui L, Joseph J, Jiang B, Pimental D, Handy DE, Liao R, Loscalzo J: Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidative stress. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52: 753–760.
8. Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, Wang J, Peng H, Li Q, Geng D, Zhang D, Zhang Y, Zhang Y, Gao X, He J, Groups CI. Plasma Homocysteine and Prognosis of Acute Ischemic Stroke: a Gender-Specific Analysis From CATIS Randomized Clinical Trial. *Mol Neurobiol*, DOI: 10.1007/s12035-016-9799-0.
9. Han L, Wu Q, Wang C, Hao Y, Zhao J, Zhang L, Fan R, Liu Y, Li R, Chen Z, Zhang T, Chen S, Ma J, Liu S, Peng X, Duan S. Homocysteine, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease in Hypertensive Patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study. *Stroke*, 2015, 46: 1777–1786.
10. Zhou BS, Bu Gy, Li M, Chang BG, Zhou YP: Tagging SNPs in the MTHFR gene and risk of ischemic stroke in a Chinese population. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 8931–8940.
11. Qin X, Li Y, Yuan H et al. Relationship of MTHFR gene 677C → T polymorphism, homocysteine, and estimated glomerular filtration rate levels with the risk of new-onset diabetes. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e563.
12. Yildiz SH, Ozdemir Erdogan M, Solak M et al. Lack of association between the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism and neural tube defects in a Turkish study group. *Genet Mol Res*, 2016, 15.
13. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet*, 2005, 365: 224–232.
14. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 149–161.
15. van Meurs JB, Pare G, Schwartz SM, Hazra A, Tanaka T, Vermeulen SH, Cotlarciuc I, Yuan X, Malarstig A, Bandinelli S, Bis JC, Blom H, Brown MJ, Chen C, Chen YD, Clarke RJ, Dehghan A, Erdmann J, Ferrucci L, Hamsten A, Hofman A, Hunter DJ, Goel A, Johnson AD, Kathiresan S, Kampran E, Kiel DP, Kiemeny LA, Chambers JC, Kraft P, Lindemans J, McKnight B, et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98: 668–676.
16. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, Tang G, Wang B, Chen D, He M, Fu J, Cai Y, Shi X, Zhang Y, Cui Y, Sun N, Li X, Cheng X, Wang J, Yang X, Yang T, Xiao C, Zhao G, Dong Q, Zhu D, Wang X, Ge J, Zhao L, Hu D, Liu L, Hou FF, Investigators C. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 313: 1325–1335.
17. Tasdemir S, Erdem HB, Sahin I et al. Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel (Factor II g.20210G>A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1, beta-Fibrinogen, Factor XIIIa (V34L), Glycoprotein IIIa (L33P)) in Ischemic Strokes. *Neuromolecular Med*, 2016, 18: 170–176.
18. Ho GY, Eikelboom JW, Hankey GJ et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients. *Stroke*, 2006, 37: 456–460.

19. Nilsson TK, Hurtig-Wennlof A, Sjostrom M, Herrmann W, Obeid R, Owen JR, Zeisel S: Plasma 1-carbon metabolites and academic achievement in 15-yr-old adolescents. *FASEB J*, 2016, 30: 1683-1688.
20. Mehlig K, Leander K, de Faire U, Nyberg F, Berg C, Rosengren A, Bjorck L, Zetterberg H, Blennow K, Tognon G, Toren K, Strandhagen E, Lissner L, Thelle D. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism. *Heart*, 2013, 99: 1761-1765.
21. van Beynum IM, Smeitink JA, den Heijer M, te Poele Pothoff MT, Blom HJ: Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation*, 1999, 99: 2070-2072.
22. Perna AF, Ingrassio D, De Santo NG. Homocysteine and oxidative stress. *Amino Acids*, 2003, 25(3-4): 409-417.
23. Markus C, Stuhlinger PS, Tsao Jeng-Hong Her, Kimoto M et al. Homocysteine Impairs the Nitric Oxide Synthase Pathway. *Circulation*, 2001, 104: 2569-2575.
24. Karolczak K, Olas B. Mechanism of Action of Homocysteine and Its Thiolactone in Hemostasis System. *Physiology*, 2009, 58: 623-633.
25. Liao D, Tan H, Hui R, Wang H. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ. Res.*, 2006, 99: 598-606.
26. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98: 5-7.
27. Aygul R, Kotan D, Yildirim A, Ulvi H, Akcay F. Plasma and cerebrospinal fluid homocysteine, nitric oxide and malondialdehyde levels in acute ischemic stroke: possible role of free radicals in the development of brain injury. *Eur. J. Gen. Med.*, 2008, 5(2): 57-63.
28. Shirodaria C, Antoniadou C, Lee J, Moat SJ. Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid: implications for folate therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2007, 115: 2262-2270.
29. Seshadri S et al. Association of Plasma Homocysteine Levels with Subclinical Brain Injury: Cerebral Volumes, White Matter Hypointensity and Silent Brain Infarcts on Volumetric MRI in the Framingham Offspring Study. *Arch. Neurol.*, 2008, 65(5): 642-649.
30. Vermeer SE, Van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Annals of neurology*, 2002, 51(3): 285-289.
31. Wang H, Fan D, Zhang H, Fu Y, Zhang J, Shen Y. Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke. *Neurol. Res.*, 2006, 28: 25-30.
32. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Apple LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010: 6.
33. Meng R, Li ZY, Ji X, Ding Y, Meng S, Wang X. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2011, 113(5): 380-386.
34. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb. Haemost.*, 2005, 94(5): 907-15.
35. Williams KT, Schaalinske KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease. *Biofactors*, 2010, 36: 19-24.
36. Zhang F, Slungaarg A, Vercellotti GM, Iadecola C. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274: 1704-11.
37. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26(3): 263-79.
38. Bots ML, Launer L, Lindemans J et al. Homocysteine and short term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159: 38-44.
39. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 369: 1876-1882.
40. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997, 277(22): 1775-81.
41. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.*, 1998, 49: 31-62.
42. Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, Kersaitis C, Ooi L, and Münch G. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2013, 33: 19-30.
43. Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, Kang DW. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2014, 45: 871-873.
44. Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, Mokra D, Dobrota D, Lehotsky J, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2014, 65: 15-23.
45. Williams SR, Yang Q, Chen F, Liu X, Keene KL, Jacques P et al. Genomics and Randomized Trials Network, Framingham Heart Study. Genome-wide meta-analysis of homocysteine and methionine metabolism identifies five one carbon metabolism loci and a novel association of ALDH1L1 with ischemic stroke. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004214. doi: 10.1371/journal.pgen.1004214.
46. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2002, 288: 2015-2022.
47. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*, 2004, 35: 345-347.
48. Mudd SH, Levy HL, Scovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CL, Beaudet AL, Sly WS. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7 ed. New York: McGraw-Hill. 1995: 1279-327.
49. Clarke R, Daly L, Robinson K et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991, 324(17): 1149-55.
50. Iso H, Moriyama Y, Sato S, Kitamura A, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation*, 2004, 109: 2766-2772.
51. Khan U, Crossley C, Kalra L, Rudd A, Wolfe CD, Collinson P, et al. Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study. *Stroke*, 2008, 39: 2943-2949.
52. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*, 2004, 127(pt 1): 212-219.
53. Parnetti L, Caso V, Santucci A, Corea F, Lanari A, Floridi A, et al. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol. Sci*, 2004, 25: 15-17.
54. Tay SY, Ampil ER, Chen CP, Auchus AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *J Neurol Sci*, 2006, 250: 58-61.
55. Aronow WS, Ahn C, Schoenfeld MR. Association between plasma homocyst(e)ine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol*, 1997, 149: 1432-1433.
56. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. Association between plasma homocyst(e)ine concentrations and extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1995, 332: 286-91.
57. Sen S, Reddy PL, Grewal RP et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol*, 2010, 1: 131.
58. Sacco RL, Anand K, Lee HS, Boden-Albala B, Stabler S, Allen R, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Stroke*, 2004, 35: 2263-2269.
59. Cui R, Moriyama Y, Koike KA, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A, et al. JACC Study group. Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study. *Atherosclerosis*, 2008, 198: 412-418.
60. Shi Z, Guan Y, Huo YR, Liu S, Zhang M, Lu H, Yue W, Wang J, Ji Y. Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated With Long-Term Mortality. *Stroke*, 2015 Sep, 46(9): 2419-25.
61. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
62. Суслина З.А., Танащян М.М. Антитромботическая терапия в ангионеврологии. М.: Медицинская книга, 2004.
63. Аметов А.С., Дадаева Е.Е., Строков И.А. и др. Актовегин в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы. *РМЖ*, 2007, 15(24): 1824-1827.
64. Бояринов Г.А., Пенкович А.А., Мухина И.В. Метаболические эффекты нейротропного действия Актовегина в условиях гипоксии. *Эксп. клин. фармакол.*, 1999, 62(2): 61-63.
65. Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. *Arzneim-Forsch*, 1965, 15(756): 757.
66. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *J Cell Physiol*, 1991, 146(1): 148-155.
67. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. *Международ. неврол. журн.*, 2007, 2: 35-38.
68. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1): 222-227.
69. Юринская М.М., Винокуров М.Г., Грачев С.В., Асташкин Е.И. Актовегин снижает апоптоз клеток нейробластомы SK-N-SH, индуцированный пероксидом водорода, в результате ингибирования p38MAPK и PI-3K. *Доклады Академии Наук*, 2014, 456(5): 618-621.
70. Hoyer S, Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Actovegin). *Arch Gerontol Geriatr*, 1989, 2(9): 181-92.
71. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. *Consilium medicum. Спец. Выпуск*, 2003: 18-25.
72. Румянцева С.А. Актовегин в комплексной терапии критических состояний неврологического генеза. *Неотложные состояния в неврологии*. Орел, 2002: 376-83.
73. Стаховская Л.В., Квасова О.В., Гудкова В.В. и др. Применение Актовегина на разных этапах лечения больных с ишемическим инсультом. *Consilium medicum*, 2007, 9(8): 22-25.
74. Федин А.И., Румянцева С.А. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. М., 2004: 251-6.
75. Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. М., 2002, 169-96.
76. Любшина О.В., Талибов О.Б., Вертин А.Л. Алгоритм диагностики инсульта на догоспитальном этапе. *Consilium medicum*, 2004, 6(8): 606-9.
77. Чуканова Е.И. Актовегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Фарма-тека*, 2005, 17: 71-6.
78. 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): 204-208.
79. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015, 313: 1325-1335.
80. Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, Mok V, de Freitas GR, Song S, et al. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITATOPS TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-substudy. *Stroke*, 2012, 43: 3266-3270.