

УДК 616.127-005.8:616.153.478.6-008.61:546.23

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

А.В. ПЬРОЧКИН

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В данной работе проведен анализ литературных данных научной литературы и MEDLINE, касающихся проблемы гипергомоцистеинемии, как дополнительного модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, способов его коррекции и оценки эффективности полученных результатов.*

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, фолиевая кислота, инфаркт миокарда.

*In this work we performed the analysis of scientific resources, including MEDLINE data, concerning problems of hyperhomocysteinemia as an additional modified risk factor of cardiovascular diseases, ways of its correction and estimation of the efficiency of the received results.*

**Key words:** hyperhomocysteinemia, folic acid, myocardial infarction.

### Лечение гипергомоцистеинемии

Устранение синдрома гипергомоцистеинемии (ГГЦ) включает в себя применение фолиевой кислоты (ФК) и витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. Мета-анализ данных 12 рандомизированных контролируемых исследований (1114 обследованных) о влиянии добавления ФК к рациону на базальный уровень гомотеина (ГЦ) показал, что абсолютное и относительное снижение ГЦ под действием ФК было тем больше, чем выше был уровень ГЦ и ниже был уровень фолата до лечения. После стандартизации базальных показателей до лечения было выяснено, что при уровне ГЦ не выше 12 мкмоль/л и фолата не менее 12 нмоль/л (средние уровни для западных популяций), добавление в диету ФК (0,5–5 мг в день) вызывало снижение базального ГЦ примерно на 25% (95%-й доверительный интервал — 23–38%); добавление витамина В<sub>12</sub> (в среднем 0,5 мг в день) имело следствием дополнительное снижение базального ГЦ на 7% (3–10%), а добавление витамина В<sub>6</sub> (в среднем 16,5 мг в день) не давало существенного дополнительного эффекта [12]. Минимальная эффективная суточная доза ФК, при назначении которой достигается максимальное снижение концентрации ГЦ, составляет 400 мкг [2]. Более высокие дозы не обладают большей эффективностью [12], за исключением группы пациентов с сопутствующей почечной недостаточностью. Эффективность более низких доз не измерена. Учитывая, что ГЦ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при повышении уровня ГЦ до 14 мкмоль/л рекомендуется проведение первичной профилактики, а при уровне 11 мкмоль/л и наличии сердечно-сосудистой патологии—вторичной профилактики [23].

Данные последних лет показывают, что использование добавки ФК у североамериканцев составляет 25–40% в популяции, тогда как у жителей Западной Европы только 5–15%. Соответственно, средняя концентрация ГЦ выявлена несколько выше у последних (10,9 мкмоль/л или 1,47 мг/л) по сравнению с американскими данными (10,5 мкмоль/л или 1,42 мг/л). Более того, различия в полиморфизме метилен-тетра-гидро-фолат-редуктазы (МТГФР), в частности, между ТТ и СС генотипами были выше у европейцев по сравне-

нию с американцами, как по исследованию частоты ГГЦ (2,1 против 1,3 мкмоль/л или 0,28 против 0,18 мг/л), так и фолацинемией (2,5 против 1,7 нмоль/л или 1,1 против 0,75 мг/мл), соответственно. Не исключено, что столь значимые географические различия могут быть объяснены модифицирующим воздействием других факторов риска сердечно-сосудистой патологии (курения, гиперхолестеринемии, злоупотребления алкоголем и др.) или воздействием эффекта иного типа полиморфизма МТФР, а именно, 1298А→С.

Как указывалось выше, в экспериментальных моделях на морских свинках, получавших метионин-обогащенную диету в течение 4 месяцев, развивается ГГЦ и диффузное повреждение артерий с гиперплазией гладкомышечных клеток и дислокацией эластических волокон. Добавление ФК к метионин-обогащенной диете в течение 2 месяцев приводит к нормализации ГЦ в плазме, но не предотвращает повреждение сосудов. При аналогичном воздействии у обезьян снижались эндотелий-зависимая вазодилатация, антикоагулянтный ответ на инфузию тромбина. Однако добавление ФК и витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> обезьянам с ГГЦ и гиперхолестеринемией, индуцированной атерогенной диетой, не предотвращало сосудистую дисфункцию и атеросклеротические изменения, несмотря на то, что предотвращало развитие ГГЦ [16].

Мета-анализ когортных исследований показывает значительные положительные ассоциации между концентрациями сывороточного ГЦ и осложнениями ИБС (фатальный и нефатальный ИМ, внезапная сердечная смерть). Снижение сывороточного ГЦ на 3 мкмоль/л, достигаемое приемом 800 мг/день фолиевой кислоты, снижает риск ИМ на 15% и инсульта на 24%. [10–12]. Оценка этих результатов была откорректирована независимо от других факторов риска. Коррекция уровня ГЦ значительно снижала количество тромбин-антитромбиновых комплексов, фрагментов протромбина 1+2 в крови пациентов с синдромом ГГЦ [25].

Снижение концентраций ГЦ в крови показало значительный эффект на риск развития ССЗ у пациентов с гомоцистеинурией. У нелеченных пациентов, которые были гомозиготными по этому генетическому заболеванию, концентрации ГЦ превышали нормальные в среднем в 5 раз, и в 50%

случаев сосудистые осложнения наблюдались у них в возрасте до 30 лет [4]. В 2 исследованиях у гомозиготных пациентов, получавших лечение для снижения концентраций ГЦ, выявлены только 2 сосудистых осложнения, в то время как по данным предыдущих исследований среди нелеченных пациентов ожидалось 59 осложнений [26].

В Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP), мультицентровом, международном, рандомизированном, двойном, слепом, контролируемом исследовании, оценена эффективность снижения ГЦ у пациентов для профилактики инсульта, ИМ и внезапной смерти. В исследование были включены 3680 взрослых с нефатальным инфарктом мозга. 1827 из них получали ФК в дозе 2,5 мг, 0,4 мг  $V_{12}$ , 25 мг  $V_6$ . 1853 получали 0,02 мг ФК, 0,2 мг  $V_6$  и 0,006 мг  $V_{12}$  на протяжении 2 лет. Среднее снижение ГЦ у пациентов с высокодозовой терапией было на 2 мкмоль больше, чем у пациентов, получавших низкодозовую терапию. Однако это не отразилось на частоте первичной конечной точки (повторный инсульт) и вторичной (осложнения ИБС, смерть). Между тем, изначально более низкий гомоцистеин ассоциировался с более низкой частотой конечных точек у низкодозовой группы в той же степени, как и у высокодозовой. Авторы резюмируют, что умеренное снижение уровня общего ГЦ не оказывает эффекта на сосудистые осложнения в течение 2-летнего наблюдения. В то же время, была выявлена значительная ассоциация уровня ГЦ с сосудистым риском, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований [17]. Таким образом, в последующем авторы решили определить группу больных, которым наиболее показаны были высокие дозы витамина  $V_{12}$ . В подгруппу вошли 2155 пациентов (37% женщины), средний возраст которых составил 66 лет. В этой группе терапия витамином  $V_{12}$  в высоких дозах, по сравнению с применением его в низких дозах, достоверно влияла на конечные точки исследования (ишемический инсульт, ИБС, смерть), снижая их частоту на 21%. Кроме того, оказалось, что эффективность высоких доз  $V_{12}$  была выше при исходно повышенном уровне витамина в крови.

Norwegian Vitamin Trial (NORVIT), рандомизированное исследование по снижению ГЦ с помощью витаминов группы В для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний после острого ИМ завершено в 2006 г. В это исследование включено 3749 больных, в течение предшествующих 7 дней перенесших ИМ и рандомизированно получавших одну из четырех комбинаций ФК (0,8 мг/сут),  $V_6$  (40 мг/сут),  $V_{12}$  (0,4 мг/сут) и плацебо. За среднее время наблюдения 40 месяцев средний уровень ГЦ снизился на 27% при приеме сочетания ФК и  $V_{12}$ . Однако это не сказалось на частоте первичной конечной точки (повторный ИМ, инсульт, внезапная сердечная смерть). В группе, принимавшей 3 витамина, риск даже увеличивался: относительный риск составил величину 1,22 ( $p=0,05$ ). Исследователи NORVIT считают, что ГЦ крови является «доброкачественным свидетелем» у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, хотя ГЦ не была критерием включения в данное исследование [14].

Secondary CAD Prevention with Folic Acid (GOES). В открытое, рандомизированное исследо-

вание вошли 593 пациента со стабильной ИБС. Исследователи сообщили, что на протяжении 24 месяцев прием ФК в дозе 0,5 мг в сутки (300 человек) не привел к снижению частоты клинических конечных точек у больных стабильной ИБС, по сравнению со стандартной терапией (293 человека в контроле). У пациентов, получающих ФК, плазменный ГЦ снизился на 18% с  $12 \pm 4,8$  до  $9,4 \pm 3,5$  мкмоль/л, а в контрольной группе не изменился. Первичной конечной точкой были все случаи смертности, включая внезапную сердечную смерть, фатальный повторный ИМ, инсульт и др. Авторы заключили, что ГЦ плазмы может быть модифицируемым маркером заболевания, однако это исследование не поддерживает рутинное назначение ФК [24].

Lange с соавт. изучили эффект назначения комплекса ФК, витаминов  $V_6$  и  $V_{12}$  на развитие ангиографического рестеноза после стентирования в двойном слепом мультицентровом исследовании, включавшем 636 пациентов. Авторы наблюдали уменьшенный внутрисосудистый диаметр и более частую частоту рестеноза в группе применения ФК по сравнению с плацебо. Повторная реваскуляризация была выше в группе с витаминотерапией [6].

Baker с соавт. провели исследование на 1882 пациентах с проявлениями ИБС, которые рандомизированно получали ФК и плацебо вместе с обычными лекарствами на протяжении 2 лет. Единственными предикторами результата были уровень ГЦ и возраст. Гомоцистеинемия снизилась с  $11,2 \pm 6,9$  до  $9,7 \pm 5,3$  мкмоль/л. Было отмечено двукратное отличие по несмертельному ИМ (23 и 12,  $p=0,05$ ), но не установлено различий по показателям смертности и реваскуляризации. Авторы заключили, что назначения ФК пациентам ИБС и маловыраженной ГЦ не обязательно [3].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании Heart Outcomes Prevention and Evaluation (HOPE-2) с участием 5522 пациентов 55 лет и старше, страдающих сосудистой патологией или диабетом, изучена степень снижения ГЦ при витаминотерапии. Исследован эффект приема ФК (2,5 мг/сут), витаминов  $V_6$  (50 мг/сут) и  $V_{12}$  (1 мг/сут) по сравнению с плацебо. Прием витаминов (в среднем в течение 5 лет) снизил средние уровни ГЦ плазмы на 2,4 мкмоль/л, по сравнению с 0,8 мкмоль/л в группе плацебо. Тем не менее, частота первичной конечной точки (инфаркт миокарда, ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) была одинаковой: 18,8% против 19,8%, соответственно. Лишь частота инсульта достоверно снижалась в группе пациентов с назначением витаминов: 4,0% против 5,3% (относительный риск 0,75,  $p=0,03$ ). При этом на фоне приема витаминов чаще имела место госпитализация по поводу нестабильной стенокардии: 9,7% против 7,9% (относительный риск 1,24,  $p=0,02$ ) [15].

Сообщены результаты исследования Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS). В рандомизированном контролируемом испытании сравнивали эффект комбинированного применения ФК (2,5 мг/день), витаминов  $V_6$  (50 мг/день) и  $V_{12}$  (1 мг/день) и плацебо. Та же схема использовалась в исследовании HOPE-2. Изучаемая группа состояла из женщин — работников здравоохранения с высоким уровнем риска

( $n=5442$ ). Участницы исследования были в возрасте старше 40 лет, две трети из них имели ССЗ, у остальных было по 3 и более факторов риска (подгруппа высокого риска в первичной профилактике). В первичную комбинированную конечную точку входили инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризации и смерть от ССЗ. Средний срок наблюдения составил 7.29 лет. За это время не было достигнуто статистически значимых различий как по первичным, так и вторичным конечным точкам [22]. Отрицательный результат мог быть следствием искусственного обогащения продуктов питания ФК, то есть повышенного потребления витамина, получившей широкое распространение в США в конце 90-х годов.

Важно отметить, что в некоторых исследованиях показан положительный эффект добавок ФК. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного-слепого исследования с участием 41 пациента выявили, что 3-недельный прием ФК, по сравнению с плацебо, привел к снижению пульсового давления плечевой артерии на  $4.7 \pm 1.6$  мм рт.ст. ( $p=0.05$ ) без изменений среднего АД. Эластичность артерий повысилась на  $0.15 \pm 0.03$  мл/мм рт.ст. ( $p=0.05$ ). Эти результаты были независимыми от концентраций ГЦ, ФК в крови и выявленного генотипа МТГФР [8].

THE SWISS HEART STUDY — Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B<sub>12</sub>, and vitamin B<sub>6</sub> on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. Рандомизированное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 553 пациентов после успешной ангиопластики более 1 значимого коронарного стеноза. Рандомизированные по плацебо ( $n=281$ ) и ГЦ-снижающей терапии ( $n=272$ ) (1 мг ФК, 400 мг B<sub>12</sub> и 10 мг B<sub>6</sub>) в течение 6 месяцев с повторной коронароангиографией. Исследователи пришли к выводу, что 6-месячная терапия с применением данной комбинации витаминов снижает развитие большинства негативных явлений после удачной чрескожной ангиопластики [5].

В рандомизированном исследовании 30 молодых пациентов, перенесших в недавнем прошлом инфаркт миокарда и характеризующихся высоким уровнем ГЦ плазмы выявили, что снижение концентраций ГЦ ассоциируется со значительным улучшением эндотелиальной функции вне зависимости от антиоксидантной активности плазмы [7].

Примечательно исследование Nordland Homocysteine Study (NHS), результаты которого опубликованы в 2005 г. Это популяционное исследование с участием более чем 18000 мужчин и женщин западной Норвегии. Первое исследование (NHS-1) прошло в 1992–1993 гг. В 1997–1999 гг. (NHS-2) 7053 человека были обследованы повторно. Среди факторов, ассоциированных с возникновением ГЦ, определены полиморфизм МТГФР, возраст, мужской пол, курение, злоупотребление кофе, гипертензия, неблагоприятный липидный профиль и повышенный креатинин крови. В то же время, физическая активность, умеренное употребление алкоголя и высокое содержание фолатов и витамина B<sub>12</sub> ассоциируется с нормальным содержанием ГЦ в плазме. У субъектов с ГЦ был повышен риск развития ССЗ, сердечно-сосудистой и несосудистой смертности, они чаще страдали

депрессией и снижением когнитивных функций. У женщин чаще встречались осложнения беременности, а ГЦ ассоциировалась со снижением минеральной плотности кости и возросшим риском остеопороза [21].

Silaste с соавт. сообщили, что диета, богатая свежими ягодами, цитрусовыми и овощами эффективно повышает уровни фолатов в сыворотке и эритроцитах, снижает плазменный ГЦ [20]. Несколько исследований показали, что добавки бетаина и холина снижают концентрацию ГЦ в плазме у здоровых мужчин и женщин. Терапия N-ацетилцистеином — еще один возможный путь устранения ГЦ.

Два мета-анализа, результаты которых опубликованы в 2002 г., выявили, что у ТТ-гомозиготных людей с полиморфизмом МТГФР с повышенными концентрациями ГЦ риск развития ИБС на 20% выше ( $p<0.001$ ) [10,11,13]. Обе группы исследователей интерпретировали свои результаты, как указывающие на причинно-следственные связи, что в 2006 г. подтвердили опять по данным другого мета-анализа, показавшего 25% повышение риска инсульта [9].

В 2005 г. опубликованы обобщенные данные мета-анализа 80 исследований об ассоциации полиморфизма МТГФР по типу 677С-Т и коронарной болезни сердца, в которых сообщили о 14%-м повышении риска ИБС среди людей ТТ, по сравнению с СС-генотипами ( $p<0.001$ ) при найденной разнице уровней ГЦ в 2.2 мкмоль/л между 2 группами [18]. Это эквивалентно 16%-му снижению риска на каждые 3 мкмоль/л снижения ГЦ, результату, полученному в 2002 г. Однако авторы сделали вывод об отсутствии причинно-следственных связей, предполагая субъективность в публикациях (небольшие исследования, по сравнению с более крупными в большей степени настроены на положительный, чем на отрицательный результат) и высокую гетерогенность исследований. В результате они не выявили убедительных доказательств ассоциации полиморфизма МТГФР с ИБС в Европе, Северной Америке и Австралии, хотя географические различия имели место. С этим не согласились Wald с соавт., авторы мета-анализа 2002 г. Проведя дополнительный статистический анализ, они выявили, что в 11 исследованиях из 80 обновлен положительный результат, и только в 1 — крайне отрицательный относительно частоты ИБС, а в 5 из 30 исследований относительно частоты инсульта выявлен положительный результат и ни одного отрицательного [19]. Проанализировав рандомизированные клинические исследования, исследователи обобщили, что число зафиксированных конечных точек (около 2000 в сравнении с 32000, по данным мета-анализов генетических исследований) не позволяет говорить об их статистической значимости. Кроме того, была выявлена тенденция интерпретации незначительных эффектов ГЦ-снижающей терапии как доказательство отсутствия всякого эффекта. Некоторые исследования основаны только на случаях внезапной смерти и нефатальных ИМ, без включения таких конечных точек, как аорто-коронарное шунтирование и ангиопластика. Наконец, некоторые исследования были относительно непродолжительными (<2 лет), притом, что неизвестно, сколько требуется времени для обратного развития процесса при

нивелировании изучаемого фактора риска. Например, в результатах HOPE-2 выявляется отсутствие снижения риска инсульта на протяжении первых 2 лет и существенное снижение риска на 3 и 4 годах болезни. Существенное (на 24%) сокращение риска инсульта в группе лечения (относительный уровень риска 0,75; 95% доверительный интервал 0,59–0,97;  $p=0,03$ ), был авторами недооценен.

Отрицательные результаты некоторых исследований могут быть связаны с применением чрезвычайно высоких доз ФК (превышающих обычно рекомендуемые в 2–6 раз), витамина  $B_{12}$  (в 166–416 раз) и витамина  $B_6$  (в 12–25 раз), что могло неблагоприятно влиять на клетки сосудов и миокарда, приводя к учащению различных осложнений и смерти среди пациентов с ИБС.

Данное научное направление актуально. Начатое в 2002 г. международное рандомизированное двойное–слепое плацебо–контролируемое исследование FAVORIT–Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation ставило перед собой задачу изучения эффективности терапии ФК,  $B_6$  и  $B_{12}$  на частоту атеросклероз–обусловленных событий, по сравнению с комбинацией витаминов без ФК у больных в возрасте 35–75 лет с трансплантатом почки, функционирующим более 6 месяцев и уровнем ГЦ более 12 мкмоль/л для мужчин и 11 мкмоль/л для женщин. Начатое в 2004 году международное, превентивное, рандомизированное, двойное–слепое, плацебо контролируемое исследование на базе Оксфордского университета Effect of Folic Acid Treatment in Coronary Artery Disease ставило задачу изучить влияние фолатов на эндотелиальную функцию у больных ИБС. Исследование SEARCH посвящено изучению целесообразности снижения уровней холестерина и ГЦ симвастатином в сочетании с ФК и витамином  $B_{12}$ . В двойное слепое рандомизированное исследование планируется включить 12000 больных, перенесших ИМ, которым будет предложено принимать симвастатин в дозах 20–80 мг/сут в сочетании с ФК 2 мг/сут и витамином  $B_{12}$  1 мг/сут. Результаты пилотного исследования SEARCH–Pilot Study, в котором терапия симвастатином 80 мг/сут в сочетании с витаминами привела к снижению ГЦ плазмы на 25% [1].

Приведенные данные позволяют сделать следующие заключения:

1. Вопрос о том, является ли ГЦ фактором риска развития ИБС и инсульта, не решен окончательно.

2. Когортные исследования и изучение генетического полиморфизма показывают количественно схожие ассоциации между повышенными уровнями ГЦ плазмы и риском развития ИБС, инсульта, даже с учетом вероятности аналитических ошибок.

3. В исследованиях генетического полиморфизма, в которых отмечена более значительная разница в концентрациях ГЦ, наблюдали существенные различия в степени риска сердечно–сосудистых заболеваний.

4. Рандомизированные клинические исследования не имеют на данный момент убедительной завершенности и достаточной статистической базы. Дальнейшие исследования в этой области крайне

необходимы, особенно с многофакторным анализом результатов.

5. Необходимо оценить эффект первичной и вторичной фолатопрофилактики с использованием различных дозировок ФК.

### Литература

1. Результаты пилотного исследования SEARCH–Pilot Study / А.В. Сусеков [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 10. — С. 69–74.
2. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease / C. Boushey [et al.] // JAMA. — 1995. — Vol. 274. — P. 1049–1057.
3. Blinded comparison of folic acid and placebo in patients with ischemic heart disease: an outcome trial / F. Baker [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106, № 2. — P. 741.
4. Cystathionine B–synthase mutations in homocystinuria / J.P. Kraus [et al.] // Hum. Mutat. — 1999. — № 13. — P. 362–375.
5. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels / G. Schnyder [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1593–1600.
6. Folate therapy and in stent restenosis after coronary stenting / H. Lange [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 26. — P. 2673–2681.
7. Folic acid and vitamin E supplementation effects on homocysteinemia, endothelial function and plasma anti–oxidant capacity in young myocardial infarction patients / D. Assanelli [et al.] // Pharmacol. Res. — 2004. — Vol. 49. — P. 79–84.
8. Folate acid supplementation for 3 weeks reduces pulse pressure and large artery stiffness independent of MTHFR phenotype / C. Williams [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 82. — P. 26–31.
9. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence / D. Wald [et al.] // BMJ. — 2006. — Vol. 333. — P. 1114–1117.
10. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta–analysis / D.S. Wald [et al.] // BMJ. — 2002. — Vol. 325. — P. 1202–1206.
11. Homocysteine and ischemic heart disease / N. Wald [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 1158. — P. 862–867.
12. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta–analysis / Homocysteine Studies Collaboration // JAMA. 2002. — Vol. 288. — P. 2015–2022.
13. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation / J. P. Casas [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 224–232.
14. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction / K. H. Bonaa [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1578–1588.
15. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators / E. Lonn [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1567–1577.
16. Lentz, S. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine / S. Lentz, J. Sadler // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 1906–1914.
17. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial / J.F. Toole [et al.] // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 565–575.
18. Meta–analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? / S.J. Lewis [et al.] // BMJ. — 2005. — Vol. 331. — P. 1053.
19. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young adults with lower limb atherosclerotic disease / M.L. Van der Berg [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1996. — № 16. — P. 165–175.
20. Plasma homocysteine concentration is decreased by dietary intervention / M. Silaste [et al.] // Br. J. Nutr. — 2003. — Vol. 89. — P. 295–301.
21. Plasma total homocysteine and memory in the elderly: the Hordaland Homocysteine Study / E. Nurk [et al.] // Ann. Neurol. — 2005. — № 6. — P. 847–857.
22. Proceedings of American Heart Association 2006 Scientific Sessions [Electronic resource] / Ed. C. Albert. — Chicago, IL. — 2006. — Mode of access : <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3043436> — Date of access: 20.01.2008
23. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor / H. Refsum [et al.] // Curr. Opin. Lipidol. — 1998. — Vol. 6, №9. — P. 533–539.
24. Secondary prevention with folic acid: results of the Goes extension study / A. Liem [et al.] // Heart. — 2005. — Vol. 91. — P. 1213–1214.
25. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid and vitamin B12 and B6 attenuates thrombin generation / A. Undas [et al.] // Thromb. Res. — 1999. — Vol. 95. — P. 281–288.
26. Yap, S. Homocysteinemia due to cystathionine–B–synthase deficiency in Ireland: 25 years experience of newborn screened and treated population with reference to a clinical outcome and biochemical control / S. Yap, E. Naughten // J. Inherit. Metab. Dis. — 1998. — № 21. — P. 738–747.

Поступила 28.01.08