

# Оригінальні праці

УДК: 616.831-005.4-06:616.89-008.45/47[-07:577.112]

## КЛІНІЧНО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

**А.В. Демченко**

Запорізький державний медичний університет

Кафедра сімейної медицини, терапії і кардіології ФПДО (зав. - проф. В.І. Кривенко)

### Реферат

**Мета.** Вивчити рівень гомоцистеїну в сироватці крові хворих на хронічну ішемію мозку в залежності від стадії дисциркуляційної енцефалопатії, вираженості когнітивних розладів та структурних змін головного мозку.

**Матеріал і методи.** Обстежено 153 пацієнти на хронічну ішемію мозку та 23 здорові особи без ознак цереброваскулярного захворювання, з використанням клінічно-нейропсихологічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів обстеження. Рівень гомоцистеїну у сироватці крові обстежених осіб визначали методом імуноферментного аналізу.

**Результати й обговорення.** Встановлено вірогідне ( $p < 0,01$ ) підвищення рівня гомоцистеїну у хворих на хронічну ішемію мозку, порівняно з особами без цереброваскулярного захворювання. Відмічалось вірогідне зростання вмісту гомоцистеїну в сироватці крові у міру прогресування стадії дисциркуляційної енцефалопатії. Відмічений прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та стадією дисциркуляційної енцефалопатії ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,0001$ ). Рівень гомоцистеїну у пацієнтів з легкими когнітивними розладами склав 10,56 (7,61-13,78) мкмоль/л, а помірними - 13,64 (9,42-19,4) мкмоль/л, і вірогідно ( $p = 0,02$ ) відрізнявся від показника досліджуваного біомаркера у хворих без когнітивних розладів - 9,43 (8,0-11,64) мкмоль/л. Встановлені негативний кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну і когнітивним дефіцитом, який оцінювався за нейропсихологічними тестами: шкалою MMSE ( $r = -0,18$ ;  $p < 0,05$ ), шкалою МОСА ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,001$ ), батареєю тестів на лобну дисфункцію ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,0001$ ) та позитивний кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та латентним періодом когнітивного викликаного потенціалу P300 у центральних відведеннях ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня гомоцистеїну у хворих на хронічну ішемію мозку з вогнищами лейкоареозу та у пацієнтів з поєднаним вогнищевим ураженням білої речовини мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку, порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку.

**Висновки.** Визначення біологічного маркера гомоцистеїна, в поєднанні з нейропсихологічним тестуванням, проведенням нейрофізіологічного обстеження - когнітивного викликаного потенціалу P300, дуплексного сканування брахіоцефальних судин та нейровізуалізаційних методів обстеження головного мозку дозволяють проводити всебічну діагностику різних стадій дисциркуляційної енцефалопатії для забезпечення вибору ефективної стратегії фармакологічної корекції патологічних станів у хворих на хронічну ішемію мозку.

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, гомоцистеїн, когнітивні розлади

### Abstract

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HOMOCYSTEINE LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

A. V. DEMCHENKO

State Medical University in Zaporizhzhia

**Aim.** To study homocysteine level in blood serum of patients suffering from chronic cerebral ischemia depending on the stage of dyscirculatory encephalopathy, intensity of cognitive impairments and structural changes of the brain.

**Material and Methods.** 153 patients with chronic cerebral ischemia and 23 healthy individuals without any signs of cerebrovascular disease have been examined using clinical and neuropsychological, laboratory, instrumental and statistic methods of investigation. In blood serum of the examined persons the homocysteine level has been determined using the method of immune-enzyme analysis.

**Results and Discussion.** A significant increase ( $p < 0,01$ ) of homocysteine level in patients with chronic cerebral ischemia in comparison with individuals without any cerebrovascular disease has been established. By means of A significant increase of homocysteine level in blood serum has been observed with progressing of dyscirculatory encephalopathy stage. Direct correlation between homocysteine level and dyscirculatory encephalopathy stage ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,0001$ ) has been observed. Homocysteine level in patients with slight cognitive impairments amounted to 10,56 (7,61 - 13,78)  $\mu\text{mol/l}$ ; with mild cognitive impairments - to 13,64 (9,42 - 19,4)  $\mu\text{mol/l}$  and differed significantly ( $p = 0,02$ ) from the index of the investigated biomarker in patients without cognitive impairments - 9,43 (8,0 - 11,64)  $\mu\text{mol/l}$ . Negative correlation between homocysteine level and cognitive deficit estimated by means of the neuropsychological tests: MMSE scale ( $r = -0,18$ ;  $p < 0,05$ ), MOCA scale ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,001$ ), test battery on frontal dysfunction ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,0001$ ) and positive correlation between homocysteine level and latent period of cognitive evoked potential P300 in central areas ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ) has been determined. A significant increase ( $p < 0,05$ ) of homocysteine level has been established in patients suffering from chronic cerebral ischemia with leukoareosis foci and in patients with combined focal lesion of white substance and expansion of subarachnoidal spaces and/or ventricular

system of brain in comparison with patients without structural changes of brain.

**Conclusions.** *Determination of the homocysteine biological marker along with neuropsychological testing, conducting of neurophysiologic examination - cognitive evoked potential P300, duplex scanning of brachiocephal vessels and neurovisualisation methods of brain examination allow for universal diagnostics of different dyscirculatory encephalopathy stages and for a choice of effective pharmacological correction strategy of pathologic conditions among patients with chronic cerebral ischemia.*

**Key words:** *chronic cerebral ischemia, homocysteine, cognitive impairments.*

## Вступ

Артерійна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, порушення серцевого ритму, надлишкова маса тіла, паління, гіподинамія - традиційні фактори ризику цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ). Але в науковій літературі, в останній час, широко обговорюється ряд нових факторів ризику атеросклерозу, серед яких гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) становить навіть альтернативу гіперхолестеринемії [1, 2]. Дослідники вважають, що гомоцистеїн (ГЦ) пошкоджує ендотелій кровоносних судин та полегшує відкладення холестерину й адгезію тромбоцитів, що призводить до прискореного прогресування атеросклерозу, тромбоутворення і розвитку асоційованих захворювань, таких як венозні тромбози, ішемічна хвороба серця, хронічна ішемія мозку (ХІМ) [3]. Тому ГГЦ - вагомий модифікований предиктор серцево-судинних захворювань - інфаркту міокарда, інсульту, венозної тромбоемболії, атеросклерозу [4, 5, 6, 7].

Гомоцистеїн - це біологічно активна речовина, амінокислота, яка містить сіру та має складну хімічну формулу, синтезується ендогенно з метіоніну [8]. Біохімічна значимість ГЦ полягає в можливості синтезу важливого компонента циклу Кребса - попередника ацетил-коензиму А альфа-кетобутіратата цистину [9]. Близько 1% ГЦ крові перебуває у вільному стані, 70% - у зв'язаному з альбумінами, 25-30% - у формі дисульфідів ГЦ. Сума всіх форм, які циркулюють у крові, отримали назву "загальний гомоцистеїн" [10].

Для клінічної картини хронічної форми ЦВЗ - дисциркуляційної енцефалопатії (ДЕ) характерно прогресуюче наростання когнітивних розладів (КР), які досягають на пізніх етапах рівня деменції [11]. У діагностиці КР, окрім нейропси-

хологічного тестування, представляється важливим застосування сучасних нейрофізіологічних методів оцінки когнітивних функцій, які дозволяють отримати максимально об'єктивну інформацію про їх стан, на підставі реєстрації та аналізу ендогенних подій, що відбуваються у мозку, і пов'язаних з реалізацією цих функцій. Одним з таких методів є реєстрація когнітивного викликаного потенціалу (КВП) P300 [12]. В основі розвитку КР при ГГЦ полягають декілька механізмів - церебральна мікроангіопатія, ендотелійна дисфункція, оксидантний стрес, збільшення нейротоксичності b-амілоїду та апоптоз. Гомоцистеїнова кислота, метаболіт ГЦ, має ексайтотоксичні властивості, стимулюючи NMDA-рецептори. При цьому відбувається надлишкове надходження іонів кальцію в клітини і утворення великої кількості вільних радикалів. Вплив ГЦ на судини головного мозку призводить до церебральної ішемії, гіпоксії і пошкодження нейронів. Зокрема, на тлі підвищення рівня ГЦ в сироватці крові розвивається оксидантний стрес, який призводить до ураження стінок судин, проліферації судинних елементів і розвитку протромботичного стану. В процесі розвитку оксидантного стресу особливе значення надається посиленню перекисного окислення ліпідів низької щільності та підвищенню агрегаційних властивостей тромбоцитів. Все це призводить до розвитку клінічно явних або асимптомних церебральних інфарктів [13].

У джерелах літератури наведено дані про негативний вплив ГГЦ на когнітивні функції. Так, рівень ГЦ понад 15 мкмоль/л асоціюється з КР у літніх пацієнтів [14,15]. Крім того, наведені літературні дані впливу рівня ГЦ на стан когнітивних функцій базуються лише на результатах нейропсихологічного тестування хворих [16,17,18]. В доступній нам літературі не знайдено даних щодо нейрофізіологічних змін показників КВП P300, в залежності від рівня ГЦ у хворих на ХІМ.

Отож, метою нашої роботи стало вивчення рівня ГЦ у сироватці крові хворих на ХІМ, як біологічного маркера, в залежності від стадії ДЕ, ступеню вираженості КР та структурних змін головного мозку.

## Матеріал і методи

Обстежено 153 пацієнти на ХІМ (основна група), серед них 94 жінки та 59 чоловіків. Етіологічними

чинниками захворювання були атеросклероз церебральних судин та його поєднання з артеріальною гіпертензією. Середній вік пацієнтів -  $55,59 \pm 0,62$  років. Діагноз формулювався у відповідності до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ-X та підтверджувався даними інструментального і лабораторного обстеження (комп'ютерної томографії (КТ)/магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, дуплексного сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідного спектру, коагулограми). Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 46, ДЕ II ст. - 61 та ДЕ III ст., внаслідок перенесеного інфаркту мозку, - 46 осіб. Контрольну групу склали 23 клінічно здорові особи (10 жінок та 13 чоловіків) без ознак ЦВЗ. Середній вік -  $53,61 \pm 1,78$  років.

Проведено нейропсихологічне тестування хворих на ДЕ за допомогою короткої шкали оцінки вищих психічних функцій - Mini Mental State Examination (MMSE), батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД), Монреальської шкали когнітивної оцінки (МОСА). У клінічній картині були присутні легкі (38,6%) та помірні (52,3%) КР. Збереженні когнітивні функції спостерігалися лише у 9,1% осіб.

Для проведення лабораторних досліджень кров отримували з ліктьової вени з 8.00 до 9.00 годин ранку натщесерце після 12-годинного утримання від їжі. Біохімічне дослідження проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige-24i (Японія) з визначенням рівня загального холестерину (ХС) та ліпідних фракцій: ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів. Сироватку крові відділяли методом центрифугування і негайно заморожували при температурі  $-700^{\circ}\text{C}$  до моменту проведення аналізу. Вміст ГЦ визначали імуноферментним методом за допомогою діагностичних наборів "Axis Homocysteine EIA" (United Kingdom). На підставі епідеміологічних досліджень зв'язку між рівнем ГЦ і кардіоваскулярною смертністю, запропоновано вважати безпечними концентрації ГЦ, які нижчі за 10 мкмоль/л [19]. Ранжирування рівнів ГЦ проводились відповідно до рекомендацій D. W. Jacobsen (1998): рівень ГЦ менше 10 мкмоль/л вважали нормальним; 10-15 мкмоль/л - високим нормальним; 15-25 мкмоль/л - легкою ГГЦ; 25-50 мкмоль/л - середньою ГГЦ; більше 50 мкмоль/л - тяжкою ГГЦ [20].

Дослідження стану брахіоцефальних судин здійснювали за допомогою дуплексно-триплексного сканера LOGIQС-5 Premium (США). Структурні зміни головного мозку у хворих на ДЕ вивчали методами: КТ, виконаної на спіральному комп'ютерному томографі "SOMATOM Spirit" (Siemens, Німеччина) та МРТ, проведеної на апараті "Hitachi Airis Mate" (Hitachi Medical Corporation, Японія). Дослідження КВП Р300 проводили на програмно-апаратному комплексі "Нейрон-спектр 4/ВІМ" (Російська Федерація). Дослідження слухових КВП проводилися в ситуації випадково виникаючої події ("Odd-ball" paradigm).

Результати дослідження опрацьовано із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., США, №АХХR712D833214FAN5), а також "Microsoft Excel 2010". Статистичну обробку проводили із застосуванням U-критерія Мана-Уїтні. Результати наведені у вигляді медіани значень та 25-75% міжквартильного інтервалу - Me (Q1-Q3). Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при показнику  $p < 0,05$ .

### Результати й обговорення

Рівень ГЦ у обстежених хворих на ХІМ становив 11,89 (7,73-14,94) мкмоль/л і був вірогідно ( $p < 0,01$ ) вищим порівняно із групою здорових осіб, у яких він складав 8,22 (7,12 - 11,39) мкмоль/л (табл. 1). Серед пацієнтів на ДЕ у 37,2% осіб рівень ГЦ був менший за 10 мкмоль/л, у 38,6% - 10-15 мкмоль/л та у 24,2% пацієнтів діагностувалась ГГЦ. Серед хворих на ДЕ з ГГЦ у 86,5% осіб виявлена легка ГГЦ та у 13,5% - середня ГГЦ. Ранжирування рівнів ГЦ в залежності від стадії ДЕ представлено на рис. 1. У міру прогресування стадії ДЕ відмічалось вірогідне зростання рівня ГЦ у сироватці крові (табл. 1). Відмічено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та стадією ДЕ ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,0001$ ).

За результатами дослідження, не виявлено вірогідних відмінностей рівня ГЦ в залежності від статі пацієнтів, але спостерігалась тенденція до більшого значення рівня ГЦ у чоловіків, що відмічено і в інших дослідженнях [10]. Так, рівень ГЦ у чоловіків склав 13,5 (8,0 - 18,88) мкмоль/л, а у жінок 11,2 (7,73 - 14,44) мкмоль/л. Вважають, що більш низький рівень ГЦ у жінок зумовлений

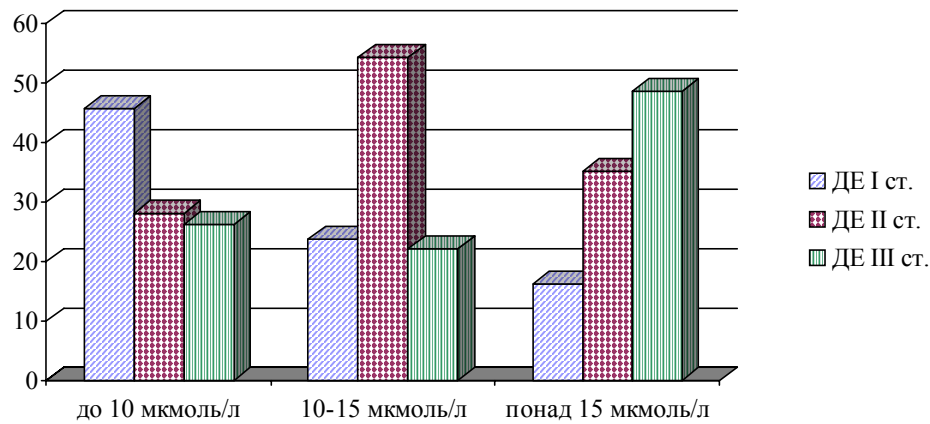


Рис. 1

Ранжирування рівнів ГЦ в залежності від стадії ДЕ

особливостями травлення і гормональним станом [10,21]. В залежності від віку пацієнтів вміст ГЦ був наступним: до 45 років - 9,73 (7,34 - 13,72) мкмоль/л, 45-59 років - 11,2 (7,73 - 14,25) мкмоль/л та понад 60 років - 14,76 (9,48 - 19,55) мкмоль/л. За результатами проведеного дослідження рівень ГЦ мав позитивний кореляційний зв'язок з віком пацієнтів ( $r=0,24$ ,  $p<0,01$ ), товщиною комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій ( $r=0,32$ ,  $p<0,0001$ ), концентрацією ХС ЛПНЩ ( $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ), що узгоджується з даними інших авторів [10,22]. Групи хворих на ДЕ з нормальним, високим нормальним та підвищеним рівнями ГЦ не відрізнялися між собою за індексом маси тіла, рівнем артеріального тиску та наявністю артеріальної гіпертензії, що співпадають з результатами попередніх досліджень [22,23]. Проте, в дослідженні Яковлевої О.О. із співавт., 2013 встановлена елевация ГЦ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою порівняно з практично здоровими особами [24].

На сьогодні у джерелах літератури наведено суперечливі дані про вплив ГГЦ на прогресування КР аж до деменції. Доведено як взаємозв'язок ГГЦ та КР [15,16,17,18], так і показано відсутність кореляційних відносин між ГГЦ та

станом когнітивних функцій [25,26]. За результатами цього дослідження у хворих на ДЕ з легкими КР рівень ГЦ становив 10,56 (7,61 - 13,78) мкмоль/л, а помірними КР - 13,64 (9,42 - 19,4) мкмоль/л і вірогідно ( $p=0,02$ ) відрізнявся від показника досліджуваного біомаркера у хворих без КР - 9,43 (8,0 - 11,64) мкмоль/л та пацієнтів з легкими КР ( $p<0,01$ ). Встановлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ і когнітивним дефіцитом, який був оцінений за нейропсихологічними тестами: шкалою MMSE ( $r=-0,18$ ;  $p<0,05$ ), шкалою МОСА ( $r=-0,28$ ;  $p<0,001$ ), БТЛД ( $r=-0,37$ ;  $p<0,0001$ ). Найінформаційнішим тестом у хворих на ДЕ з КР був БТЛД, що відмічено й у працях інших авторів [16].

За даними нейрофізіологічного обстеження, у хворих на ДЕ з ГГЦ спостерігалось вірогідне збільшення латентності КВП Р300 у всіх відведеннях порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем ГЦ та у центральних і тім'яних відведеннях у хворих з високим нормальним рівнем ГЦ (табл. 2). В роботі Diaz-Leines S. et al, 2013 [14] наведені дані про подовження латентного періоду КВП Р300 у літніх осіб з ГГЦ.

Окрім цього, у хворих на ДЕ виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та латентним періодом КВП Р300 у центральних відведеннях ( $r=0,22$ ;  $p<0,05$ ). Наведені дані проведеного дослідження свідчать, що ГГЦ негативно впливає на стан когнітивних функцій у хворих на ХІМ.

Відомо, що ХІМ призводить до змін щільності білої речовини головного мозку з формуванням вогнищ лейкоареозу. Дифузні зміни білої речовини призводять до роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур, що зу-

Таблиця 1

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові обстежених осіб

Групи	Рівень гомоцистеїну, мкмоль/л
Основна (n=153):	11,89 (7,73 - 14,94)*
ДЕ I ст. (n=46)	8,7 (7,34 - 12,56)
ДЕ II ст. (n=61)	12,96 (9,72 - 14,78)**#
ДЕ III ст. (n=46)	13,7 (8,52 - 20,15)**##
Контрольна (n=23)	8,22 (7,12 - 11,39)

\* -  $p<0,01$  за відношенням до контрольної групи,

\*\* -  $p<0,001$  за відношенням до контрольної групи,

# -  $p<0,01$  за відношенням до групи пацієнтів з ДЕ I ст.,

## -  $p<0,001$  за відношенням до групи пацієнтів з ДЕ I ст.

Латентність КВП Р300 у хворих на ХІМ в залежності від рівня гомоцистеїну у сироватці крові хворих на ХІМ

Рівень ГЦ	Латентний період КВП Р300 у відведеннях, мс		
	фронтальних	центральных	тім'яних
Нормальний (менш 10 мкмоль/л) <sup>1</sup>	357,25 (336,5 – 384,5)	359,0 (325,5 – 392,0)	370,75 (331,0 – 392,0)
Високий нормальний (10-15 мкмоль/л) <sup>2</sup>	365,5 (341,5 – 388,75)	366,0 (346,0 – 391,0)	372,5 (349,5 – 390,5)
Гіпергомоцистеїнемія (понад 15 мкмоль/л) <sup>3</sup>	388,0 (355,0 – 414,5)	395,5 (360,5 – 425,0)	384,75 (362,5 – 415,0)
p <sup>1-3</sup>	<0,05	<0,01	<0,05
p <sup>2-3</sup>	>0,05	<0,05	<0,05

мовлює характерну клінічну картину ДЕ з наявністю емоційно-афективних, когнітивних та інших неврологічних розладів. Крім того, ішемічні зміни білої речовини призводять до вторинної церебральної атрофії [27]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні ДЕ відіграють гострі порушення мозкового кровообігу з утворенням постішемічних кіст [28].

При зіставленні результатів нейровізуалізаційного та імуноферментного обстеження виявлено вірогідне (p<0,05) підвищення рівня ГЦ у хворих з вогнищами лейкоареозу до 13,11 (10,28-14,44) мкмоль/л та у пацієнтів з поєднаним вогнищевим ураженням білої речовини мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку до 12,2 (8,32-18,88 мкмоль/л), порівняно з пацієнтами без нейровізуалізаційних змін, у яких рівень ГЦ склав 9,52 (7,49-12,0) мкмоль/л. Результати проведеного дослідження збігаються з даними інших авторів про підвищений рівень ГЦ у хворих з вогнищами лейкоареозу та його асоціацію з поширеним лейкоареозом, не залежно від інших факторів ризику ЦВЗ [29,30].

Проведене клінічно-лабораторне та інструментальне дослідження розширило уявлення про патогенетичні аспекти ХІМ. Визначення біологічного маркера гомоцистеїна, в поєднанні з нейропсихологічним тестуванням, проведенням нейрофізіологічного обстеження - КВП Р300, дуплексного сканування брахіоцефальних судин та нейровізуалізаційних методів обстеження головного мозку дозволяють проводити всебічну діагностику різних стадій ДЕ для забезпечення вибору ефективної стратегії фармакологічної корекції патологічних станів у хворих на хронічну ішемію мозку.

**Висновки**

1. У хворих на хронічну ішемію мозку відмічено

вірогідне (p<0,01) підвищення рівня гомоцистеїну порівняно з особами без цереброваскулярного захворювання та виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та стадією дисциркуляційної енцефалопатії (r=0,31, p<0,0001).  
 2. Встановлені негативний кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну і когнітивним дефіцитом, який був виявлений за нейропсихологічними тестами, та позитивний кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та латентним періодом когнітивного викликаного потенціалу Р300.  
 3. Виявлено вірогідне (p<0,05) підвищення рівня гомоцистеїну у хворих на хронічну ішемію мозку з вогнищами лейкоареозу та у пацієнтів з поєднаним вогнищевим ураженням білої речовини мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи головного мозку, порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку.

**Література**

1. Pearson TA: New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations. *Circulation* 2002, Feb (19), 105(7), 886-892.
2. Andrushko I.I. Hyperhomocysteinemia as a factor of atherosclerosis and ischemic disease pathogenesis; mechanisms of it proatherogenic effect: abstract of dissertation on gaining a scientific degree of Doctor of Medicine (M.D.): spec.14.01.11. 14.01.11 "Cardiology" / I.I. Andrushko - Kyiv, 2012. - 34 p. Ukrainian (Андрушко І.І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. мед. наук : спец. 14.01.11 "Кардіологія"/Київ, 2012. - 34 с.)
3. Vertkin A.L., Topolyanskij A.V. Problem of hyperhomocysteinemia among cardiological patients. *FARMATEKA* 2007; 149,15: 10-14. Russian (Верткин А.Л., Тополянський А.В. Проблема гіпергомоцистеїнемії у кардіологічних больних. *ФАРМАТЕКА* 2007; 149,15: 10-14.
4. Moat SJ: Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? *Annals Clinical Biochemistry* 2008, 45, 4, 345-348.

5. Kalmykov Yu.M., Kuznetsova N.N., Miroshnichenko I.I., Ptitsyna S.N. Homocysteine is a predictor of pathological changes in human organism. *RMJ* 2009; 4: 224-228. Russian: (Калмыков Ю.М., Кузнецова Н.Н., Мирошниченко И.И., Птицына С.Н. Гомоцистеин - предиктор патологических изменений в организме человека. *РМЖ* 2009; 4: 224-228).
6. Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A: Evaluation of Homocysteine level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and its Subtypes *Iran J Med Sci* 2013, Sep, 38 (3), 233-239.
7. Bezsmertna G.V. Relations of metabolic risk factors with localization of ischemic stroke. *Clin. and experim. pathol.* 2014; 2 (48): 18-23. Ukrainian (Безсмертна Г.В. Зв'язок метаболічних факторів ризику з локалізацією ішемічного інсульту. *Клінічна та експериментальна патологія* 2014; 2 (48): 18-23.
8. Champe P, Harvey R: *Biochemistry. Lippincott's Illustrated Reviews* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2008, 261-276.
9. Nelson D.L. *Lehninger Principles of Biochemistry* (3rd ed.) / D.L. Nelson, M.M. Cox - New York, NY: Worth Publishers. - 2000. - P. 640-642.
10. Mihalyko O.Ya., Gerasimchuk R.D. Lipidic spectrum and plasmic homocysteine contents among patients with acute ischemic stroke. *Buk. Med. Herald* 2012; 16, 1(61): 7-11. Ukrainian (Михалойко О.Я., Герасимчук Р.Д. Ліпідний спектр та вміст плазмового гомоцистеїну у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. *Бук. мед. вісник* 2012; 16, 1 (61): 7-11.
11. Mishchenko T.S. Questions and answers in neurology: doctor's reference book / T.S. Mishchenko. - K.: Doktor Media, 2012. - 432 p. Russian: (Мищенко Т.С. Вопросы и ответы в неврологии: справочник врача / Т.С. Мищенко. - К.: Доктор Медиа, 2012. - 432).
12. Gnezdickij V.V. Evoked potentials of brain in clinical practice / V.V. Gnezdickij. - M.: MEDpress-inform. - 2003. - 264 p. Russian (Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2003, 264 с.).
13. Garcia A, Zanibbi K: Homocysteine and cognitive function in elderly people. *Can. Med. Ass. J.* 2004, 171, 897-904.
14. Diaz-Leines S, Penaloza-Lopez YR, Serrano-Miranda TA, Flores-Avalos B, Vidal-Ixta MT, Jimenez-Herrera B: Evaluation of psychoacoustic tests and P300 event-related potentials in elderly patients with hyperhomocysteinemia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013, 64(4), 265-72.
15. Bonetti F, Brombo G, Magon S, Zuliani G: Cognitive Status According to Homocysteine and B-Group Vitamins in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015., 63(6), 1158-63.
16. Fedin AI, Kaluga AS, Mironova OP, Solov'eva EYu The role of homocysteine levels in the pathogenesis of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatrim* 2009; 109 (12 Suppl 2): 8-12. Russian (Федин А.И., Калуга А.С., Миронова О.П., Соловьева Э.Ю. Роль уровня гомоцистеина в патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврол. и психиатр.* 2009; 109, 12, 2: 8-12).
17. Wang B, Zhong Y, Yan H, Cui L: Meta-analysis of plasma homocysteine content and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J ClinExp Med.* 2014, 15, 7(12), 5118-23.
18. Agrawal A, Ilango K, Singh PK, Karmakar D, Singh GP, Kumari R, Dubey GP: Age dependent levels of plasma homocysteine and cognitive performance. *Behav Brain Res.* 2015, 15, 283, 139-44.
19. Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, Ubbink J, Smith G: Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up. *Heart* 2001, 85, 2, 153-158.
20. Jacobsen DW: Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin. Chemistry* 1998, 44, 1833-1843.
21. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Rizos DA, Alexandrou F, Kountouris AV, Creatsas GC: Endogenous sex steroids and circulating homocysteine in healthy Greek postmenopausal women. *Hormones* 2006, 5, 1, 35-41.
22. Soboleva E.V., Lebedev P.A. Homocysteine and endothelial dysfunction in ischaemic heart diseases pathogenesis pleiotropic effects of statins. *Vestnik SamGU* 2007, 2 (52), 242-255. Russian (Соболева Е.В., Лебедев П.А. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца: плеотропные эффекты статинов. *Вестник СамГУ* 2007, 2 (52), 242-255.
23. Kulikov V.P., Chernikova I.V., Kostyuchenko G.I., Kostyuchenko L.A. Peculiarities of atherosclerotic lesion of carotids among patients suffered from coronary heart disease when hyperhomocysteinemia takes place. *Cardiology* 2006; 5: 9-16. Russian (Куликов В.П., Черникова И.В., Костюченко Г.И., Костюченко Л.А. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у больных коронарной болезнью сердца при гипергомоцистеинемии. *Кардиология* 2006, 5, 9-16).
24. Yakovleva O.O., Kirichenko O.V. Efficiency of metabolic correction of hyperhomocysteinemia when essential hypertension occurs. *Arterial Hypertension* 2013; 4 (30): 23-26. Ukrainian (Яковлева О.О., Кириченко О.В. Ефективність метаболічної корекції гіпергомоцистеїнемії при гіпертонічній хворобі. *Артеріальна гіпертензія* 2013; 4 (30): 23-26).
25. Krieg EF Jr, Butler MA: Blood lead, serum homocysteine, and neurobehavioral test performance in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Neurotoxicology* 2009, 30(2), 281-9.
26. Hengstermann S, Laemmler G, Hanemann A, Schweter A, Steinhagen-Thiessen E, Lun A, Schulz RJ: Total serum homocysteine levels do not identify cognitive dysfunction in multimorbid elderly patients. *J Nutr Health Aging.* 2009, 13(2), 121-6.
27. Damulin I.V. Discirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. *Praktichna angiologija* 2008; 4 (15): 33-38. Russian (Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные нарушения. *Практична ангиологія* 2008; №4 (15): 33-38.
28. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ: Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007, 6, 7, 611-619.
29. Ma Y, Zhao X, Zhang W, Liu L, Wang Y, Fang R, Wang Y: Homocysteine and ischemic stroke subtype: a relationship study in Chinese patients. *Neurol Res.* 2010, 32(6), 636-41.
30. Feng C, Bai X, Xu Y, Hua T, Huang J, Liu XY: Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease. *Int J Med Sci.* 2013, 10(4), 408-12.