Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 11, с. 133-138
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 11, pp. 133-138
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133

Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга

© Е.А. ДУБЧЕНКО[1—3], А.В. ИВАНОВ[4], А.Н. БОЙКО[1, 3], Н.Н. СПИРИНА[5], Е.И. ГУСЕВ[1], А.А. КУБАТИЕВ[4]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Межокружное отделение рассеянного склероза (МОРС) при Городской клинической больнице им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
[3]Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта, Москва, Россия;
[4]ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;
[5]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Резюме

Одним из ведуших факторов патогенеза заболеваний центральной нервной системы различной этиологии в настоящее время признана эндотелиальная дисфункция. В многочисленных исследованиях показана роль гипергомоцистеинемии в развитии эндотелиальной дисфункции и протромбогенного состояния. Важнейшим звеном развития рассеянного склероза (РС) являются нарушения регуляции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и трансэндотелиальная миграция лейкоцитов. Доказано, что гомоцистеин способствует также повреждению нейронов по механизму эксайтотоксичности и индукции апоптоза нейронов. Эти процессы могут являться одними из факторов нейродегенеративного поражения головного мозга, имеющего определенное значение в прогрессировании РС. В данном обзоре рассматриваются плейотропное действие гомоцистеина на данные процессы и его роль в патогенезе РС.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, хроническая ишемия головного мозга, эндотелиальная дисфункция, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия.*

Информация об авторах:
Дубченко Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-2503-355X; e-mail katya.dubchenko@gmail.com
Иванов А.В. — https://orcid.org/0000-0002-2424-6115; e-mail: ivanov_av82@mail.ru
Бойко А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151; e-mail: boykoan13@gmail.com
Спирина Н.Н. — https://orcid.org/0000-0002-5883-1216; e-mail: natalya.spi7891@yandex.ru
Гусев. Е.И. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Кубатиев А.А. — https://orcid.org/0000-0001-8077-2905; e-mail: niiopp@mail.ru

Как цитировать:
Дубченко Е.А., Иванов А.В., Бойко А.Н., Спирина Н.Н., Гусев Е.И., Кубатиев А.А. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):133-138. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133

Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases

© E.A. DUBCHENKO[1—3], A.V. IVANOV[4], A.N. BOIKO[1, 3], N.N. SPIRINA[5], E.I. GUSEV[1], A.A. KUBATIEV[4]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Interdistrict Department of Multiple Sclerosis (MORS) Veresaev Clinical Hospital Department of Health of Moscow, Russia, Moscow;
[3]Federal Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Russia, Moscow;
[4]Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russia, Moscow;
[5]Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

Endothelial dysfunction today is recognized as one of the leading factors in the pathogenesis of diseases of the central nervous system of various etiologies. Numerous studies have shown the role of hyperhomocysteinemia in the development of endothelial dysfunction and prothrombogenic state. The most important condition in the development of multiple sclerosis (MS) is dysregulation of the blood-brain barrier (BBB) and transendothelial leukocyte migration. It has been proven that homocysteine also contributes

Автор, ответственный за переписку: Бойко Алексей Николаевич — e-mail: boykoan13@gmail.com

Corresponding author: Boiko A.N. — e-mail: boykoan13@gmail.com

to the damage of neurons by the mechanism of excitotoxicity and induction of apoptosis of neurons. These processes can be one of the factors of neurodegenerative brain damage, which plays a leading role in the progression of MS. This review describes the pleiotropic effect of homocysteine on these processes and its role in the pathogenesis of MS.

Keywords: *multiple sclerosis, chronic cerebral ischemia, endothelial dysfunction, homocysteine, hyperhomocysteinemia.*

Information about the authors:
Dubchenko E.A. — https://orcid.org/0000-0002-2503-355X; e-mail katya.dubchenko@gmail.com
Ivanov A.V. — https://orcid.org/0000-0002-2424-6115; e-mail - ivanov_av82@mail.ru
Boiko A.N. — https://orcid.org/0000-0002-2975-4151; e-mail boykoan13@gmail.com
Spirina N.N. — https://orcid.org/0000-0002-5883-1216; e-mail natalya.spi7891@yandex.ru
Gusev E.I. — https://orcid.org/0000-0003-0742-6875
Kubatiev A.A. — https://orcid.org/0000-0001-8077-2905; e-mail: niiopp@mail.ru

To cite this article:
Dubchenko EA, Ivanov AV, Boiko AN, Spirina NN, Gusev EI, Kubatiev AA. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(11):133-138. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2019119111133

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) в настоящее время рассматривается в качестве одного из универсальных механизмов развития и прогрессирования поражения нервной системы при заболеваниях различной этиологии. В большом количестве экспериментальных и клинических исследований убедительно показано, что развитие ЭД является важным фактором патогенеза не только сосудистых, но и аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний [1, 2].

Под термином «эндотелиальная дисфункция» подразумевается изменение функциональных свойств эндотелия, сопровождающееся снижением образования ряда вазодилататоров (оксид азота, простациклины и др.) с формированием провоспалительного и протромботического состояния [2—5]. Наиболее изучена роль ЭД в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, включая острые и хронические формы цереброваскулярных заболеваний. Развитие ЭД при цереброваскулярной патологии связано с воздействием факторов риска (гиперлипидемия, артериальная гипертензия и др.) и сопровождается целым рядом изменений, также оно сопровождается увеличением экспрессии молекул клеточной адгезии, увеличением активности и агрегации тромбоцитов, усилением проникновения липопротеинов низкой плотности в интиму, а также усилением оксидативного стресса. Совокупность указанных изменений создает условия, благоприятствующие атерогенезу [4].

Активно изучается роль ЭД в патогенезе рассеянного склероза (РС). Интерес к изучению функции эндотелия при РС связан с тем, что нарушения регуляции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и трансэндотелиальная миграция лейкоцитов являются одним из первых и важнейших звеньев патогенеза РС [6—11]. Повреждение ГЭБ при РС, вероятно, тесно связано с нарушением функции эндотелиоцитов под влиянием провоспалительных цитокинов и снижением синтеза эндотелиальных связывающих протеинов. Для РС характерно увеличение экспрессии молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1) на поверхности эндотелиоцитов, что является важным фактором, обеспечивающим проникновение активированных лейкоцитов через ГЭБ [11]. Повышенная экспрессия молекул клеточной адгезии может быть одним из основных факторов формирования характерных для РС бляшек, которые локализуются в непосредственной близости от мелких сосудов, преимущественно венул [12]. Генерализованное поражение эндотелия сосудов центральной нервной системы при РС подтверждено также в патоморфологических исследованиях, в которых выявлены дистрофические изменения эндотелиоцитов и перицитов микроциркуляторного русла, истончение и прерывистость внутренней и наружной базальных мембран, а также патологические изменения стенки венул [13]. На роль сосудистого фактора в патогенезе РС указывают также исследования с применением современных методов нейровизуализации, которые позволяют выявить церебральную гипоперфузию [14]. В нашем исследовании [15] с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) было показано существенное снижение перфузии у пациентов старше 45 лет, характерное для сосудистого поражения головного мозга. Обнаружение расширенной венулы в центре очага демиелинизации, выявляемой на МРТ, на сегодняшний день можно считать дополнительным дифференциально-диагностическим критерием РС [16].

Кроме того, у пациентов с РС выявлены лабораторные признаки ЭД — повышение уровней антигена фактора фон Виллебранда и молекул адгезии (sICAM-1, sPECAM-1, sE-selectin, sP-selectin), а также десквамированных эндотелиоцитов в сравнении со здоровыми, которые усиливаются при увеличении активности заболевания (развитии обострения). Эти данные указывают на важную роль поражения эндотелия в патогенезе РС [17, 18].

Одним из важных факторов развития ЭД при различных состояниях является увеличение содержания в плазме крови гомоцистеина — серосодержащей кислоты, являющейся продуктом метаболизма метионина. Метаболизм гомоцистеина осуществляется двумя основными путями: транссульфурированием в цистеин и реметилированием в метионин. Ключевыми ферментами для обеспечения этих метаболических путей являются соответственно цистатионин-β-синтетаза и метилентетрагидрофолатредуктаза. Метаболизм гомоцистеина в значительной степени определяется содержанием фолатов, витамина B12, витамина B6, являющегося коферментом в реакции демети-

лирования гомоцистеина, которые выступают в качестве кофакторов реметилирования [19].

Гипергомоцистеинемия определяется как повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови выше 10 мкмоль/л. Основными причинами развития гипергомоцистеинемии являются мутации в генах, кодирующих ферменты метаболизма гомоцистеина, дефицит кофакторов реакций метаболизма гомоцистеина (фолиевой кислоты, витаминов B12 и B6), хроническая почечная недостаточность, алкоголизм, гипотиреоз и прием ряда лекарственных препаратов [20].

В настоящее время гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве одного из важнейших модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [20]. В одном из крупных проспективных исследований показано, что увеличение плазменной концентрации гомоцистеина на 5 мкмоль/л сопровождается двукратным увеличением смертности пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов [21]. По данным метаанализа серии проспективных исследований, повышение уровня гомоцистеина в плазме крови на 25% ассоциировано с увеличением риска развития инсульта на 19% и инфаркта миокарда на 11% [22].

Убедительные доказательства негативного влияния гомоцистеина получены в экспериментальных условиях на моделях гипергомоцистеинемии, вызванной изменениями в диете или генетическими факторами. При увеличении уровня плазменной концентрации гомоцистеина выявлены усиление оксидативного стресса, развитие ЭД, увеличение риска тромбозов и индукция атерогенеза [23]. У здоровых при временном увеличении плазменной концентрации гомоцистеина отмечено уменьшение поток-зависимой вазодилатации, что отражает развитие ЭД [24, 25]. Еще одним доказательством патологического эффекта гомоцистеина является увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при генетически обусловленных нарушениях обмена гомоцистеина [26, 27]. Эти данные в совокупности позволяют говорить о наличии причинно-следственной связи между гипергомоцистеинемией и развитием ЭД при кардиоваскулярной патологии.

Показано наличие нескольких основных механизмов негативного влияния гомоцистеина. Гомоцистеин в отличие от других аминотиолов (цистеина, глутатиона, N-ацетилцистеина) вызывает окислительный стресс, действуя на различные механизмы, роль которых еще недостаточно исследована. Это в свою очередь ведет к развитию ЭД и формированию протромбогенного состояния. В клетках небольшая часть гомоцистеина превращается в тиолактонную форму, которая легко проникает через мембраны и обладает высокой биологической активностью. Так, было показано, что тиолактон Гцис ингибирует Na^+/K^+-АТФазу [28] и лизилоксидазу [29], однако пока роль этих механизмов в развитии ЭД неясна. Хотя Гцис не включается в первичную структуру белков, он может модифицировать цистеиновые и лизиновые их остатки, нарушая функции белков, придавая им антигенные свойства [30], но пока нет данных о роли гомоцистеинилирования белков в развитии аутоиммунного ответа при РС. Более исследована роль гипометилирования в развитии ЭД в условиях гипергомоцистеинемии [31]. При повышении внутриклеточной концентрации гомоцистеина реакция разложения его предшественника — S-аденозилгомоцистеина (SAH) тормозится. Избыток SAH в свою очередь ингибирует реакции трансметилирования белков, ДНК и других субстратов, что ведет к множественным изменениям экспресии генов. Гипометилирование тормозит экспрессию цистатион-γ-лиазы — фермента пути транссульфурации, который участвует в удалении избытка гомоцистеина и синтезе вазодилататора H_2S [32, 33]. На сегодняшний день считается, что гипометилирование играет ключевую роль в гомоцистеин-опосредованной пролиферации. Кроме того, гомоцистеин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [34—36].

Гипергомоцистеинемия ассоциирована с увеличением риска острых нарушений мозгового кровообращения как по ишемическому, так и по геморрагическому типу в связи с промоцией атерогенеза и атеротромбоза церебральных сосудов, увеличением активности матриксных металлопротеиназ [36, 37]. Кроме того, показано, что у пациентов с гипергомоцистеинемией наблюдаются более тяжелое течение инсульта, ухудшение функциональных исходов и увеличение летальности [38—40]. У больных с атеротромботическим инсультом повышенная концентрация гомоцистеина в остром периоде является независимым предиктором смерти в течение 48 мес после инсульта [40]. Большое значение гипергомоцистеинемия имеет также и при хронических формах цереброваскулярной патологии [41, 42]. Показано, что наличие гипергомоцистеинемии является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений [43—45], а концентрация гомоцистеина в плазме крови статистически значимо отрицательно коррелирует с когнитивными функциями, при этом эта связь более выражена при когнитивных нарушениях сосудистой этиологии [42]. В то же время клинические исследования, посвященные влиянию снижения уровня Гцис на когнитивные функции у пожилых, продемонстрировали противоречивые результаты [42]. В большинстве случаев снижение уровня гомоцистеина вследствие приема витаминов группы В в течение 2—5 лет не приводило к положительной динамике, однако в ряде работ отмечались улучшение памяти, сенсомоторных реакций, скорости обработки информации и замедление атрофии мозга у пациентов с умеренной гипергомоцистеинемией [46, 47]. Кроме того, увеличение концентрации гомоцистеина ассоциировано с атрофией гиппокампа, гиперинтенсивностью белого вещества и наличием лакунарных инфарктов [48]. В исследовании А.И. Федина и соавт. [49] было показано, что концентрация гомоцистеина у пациентов с хронической ишемией головного мозга коррелирует с суммарным баллом по шкале MMSE, результатами выполнения теста рисования часов и теста на речевую активность.

В настоящее время большое внимание исследователей привлекает изучение роли гомоцистеина при целом ряде аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний [50]. У пациентов с РС в ряде исследований выявлено статистически значимое увеличение концентрации гомоцистеина по сравнению со здоровыми [51—54]. Эти данные были подтверждены в метаанализе 12 исследований с суммарным включением 1013 пациентов с РС и 843 здоровых [55]. Важно отметить что, по результатам этого метаанализа гипергомоцистеинемия при РС не сопровождается статистически значимым изменением содержания фолатов и витамина B12 [55].

Помимо вышеупомянутой способности гомоцистеина вызывать окислительный стресс, он также вызывает повреждение нейронов по механизму эксайтотоксичности и индукцию апоптоза нейронов [50, 56—58]. Гомоцистеин является агонистом обоих подтипов рецепторов глутамата

(AMPA и NMDA), стимуляция которых приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция и продукции АФК, а также активации каспаз. Кроме того, показано, что гомоцистеин оказывает токсический эффект на глиальные клетки [59]. Другим возможным аспектом негативного воздействия гомоцистеина при РС может быть развивающееся вследствие снижения доступности S-аденозилметионина при гипергомоцистеинемии гипометилирование основного белка миелина, что приводит к дестабилизации структуры миелина [55, 60].

Таким образом, прямой нейротоксический эффект гомоцистеина, реализующийся через механизмы эксайтотоксического повреждения нейронов, может являться одним из факторов нейродегенеративного поражения головного мозга, играющим определяющую роль в прогрессировании РС [50, 61, 62]. Наиболее убедительные данные об ассоциации гипергомоцистеинемии с прогрессированием РС были получены в исследовании C. Teunissen и соавт. [63], в котором было показано, что концентрация гомоцистеина коррелирует с клиническим прогрессированием заболевания по данным 4-летнего проспективного наблюдения за пациентами. У пациентов с более высоким уровнем плазменной концентрации гомоцистеина выявляются более быстрое прогрессирование заболевания по MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) и более выраженная инвалидизация по EDSS (Expanded Disability Status Score) [54]. Кроме того, в этой работе было показано, что у пациентов с более высокой концентрацией гомоцистеина выявлено увеличение концентрации рецепторов фактора некроза опухолей альфа 1 (рецептор 1 ФНО-α) и молекул межклеточной адгезии (ICAM, inter-cellular adhesion molecule) [54]. В другом исследовании показано, что концентрация гомоцистеина статистически значимо больше у пациентов с EDSS более 5 [64]. Полученные данные подтверждают ассоциацию гипергомоцистеинемии с прогрессированием и выраженностью инвалидизации пациентов с РС.

Среди отдельных клинических проявлений РС большой интерес вызывает ассоциация гипергомоцистеинемии с когнитивными нарушениями, в развитии которых ведущую роль играют нейродегенеративные изменения и атрофия вещества головного мозга. Плазменная концентрация гомоцистеина является статистически значимым предиктором развития когнитивных нарушений при РС [62]. Показано, что концентрация гомоцистеина статистически значимо отрицательно коррелирует с суммарным баллом по Адденбрукской когнитивной шкале (АКШ), а также с результатами выполнения слухового теста на сложение в заданном темпе и нейропсихологического теста на вербальные ассоциации на заданную букву [62].

Важные сведения о связи гипергомоцистеинемии при РС с клиническими и демографическими характеристиками получены в исследовании, проведенном S. Zoccolella и соавт. [65]. В этой работе были обследованы 217 пациентов с РС, включая 53 пациентов с клинически изолированным синдромом (КИС), 134 — с ремиттирующим РС, 23 — с вторично-прогрессирующим РС и 7 — с первично-прогрессирующим РС. В целом в группе пациентов с РС было выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение плазменной концентрации гомоцистеина по сравнению со здоровыми (p=0,02). Стоит отметить, что в этой работе было показано, что концентрация гомоцистеина при РС статистически значимо выше у мужчин по сравнению с женщинами (p<0,001), в то время как в группе контроля гендерных различий этого показателя выявлено не было. Кроме того, было показано, что сывороточная концентрация гомоцистеина при КИС статистически значимо меньше, чем при ремиттирующем и прогрессирующем РС (p=0,04). Еще одним фактором, ассоциированным с гипергомоцистеинемией, по данным этой работы, является продолжительность заболевания; так, у пациентов с продолжительностью заболевания более 22 мес концентрация гомоцистеина была статистически значимо больше. Полученные данные, свидетельствующие об ассоциации гипергомоцистеинемии с мужским полом, продолжительностью заболевания и наличием достоверного диагноза, косвенно подтверждают возможную роль гомоцистеина в развитии нейродегенеративных изменений при РС [65].

Влияние продолжительности РС на концентрацию гомоцистеина было также показано в исследовании, проведенном M. Moghaddasi и соавт. [53], включившем 75 пациентов с ремиттирующим РС и 75 сопоставимых по возрасту здоровых. У пациентов с РС было выявлено статистически значимое увеличение плазменной концентрации гомоцистеина, коррелирующее с продолжительностью заболевания (r=0,2; p=0,05). Кроме того, в этом исследовании было показано, что концентрация гомоцистеина статистически значимо больше у пациентов, получающих терапию препаратами интерферона (p=0,01). Вопрос о влиянии терапии другими препаратами, изменяющими течение РС, на уровень гомоцистеина нуждается в дальнейшем изучении.

До настоящего времени получены противоречивые результаты о различиях в плазменной концентрации гомоцистеина у пациентов с различными формами РС. В нескольких исследованиях показано, что концентрация гомоцистеина статистически значимо не различается при ремиттирующем и прогрессирующем РС [51, 63]. В то же время в исследовании S. Oliveira и соавт. [54] показано, что плазменная концентрация гомоцистеина у пациентов с прогрессирующими формами статистически значимо больше по сравнению с пациентами с ремиттирующим РС вне зависимости от пола и возраста.

Таким образом, гипергомоцистеинемия является важным фактором патогенеза не только кардиоваскулярной патологии, но и такого аутоиммунного заболевания нервной системы, как РС. Одной из наиболее важных задач на сегодняшний день является поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать течение РС, что определяет лечебную тактику [66]. Дальнейшее изучение гомоцистеина может способствовать уточнению роли сосудистого компонента в патогенезе заболевания, выявлению влияния повышенной концентрации гомоцистеина на течение патологического процесса, разработке терапевтических тактик в лечении аутоиммунно-воспалительного и нейродегенеративного компонентов РС [67].

Статья поддержана ГЗ МЗ РФ АААА-А19-119042590017-3.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lyros E, Bakogiannis C, Liu Y, Fassbender K. Molecular links between endothelial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(1):18-26.
2. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859
4. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(9):1021-1033. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527
5. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):108-114. https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527
6. Canella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 1995;37:424-435. https://doi.org/10.1002/ana.410370404
7. De Vries HE, Kuiper J, de Boer AG, van Berkel TJC, Brimer DD. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 1997;49:143-155.
8. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9:6:540-549. https://doi.org/10.1191/1352458503ms965oa
9. Minagar A, Ostanin D, Long AC, Jennings M, Kelley RE, Sasaki M, Alexander JS. Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *Mult Scler*. 2003;9:235-238. https://doi.org/10.1191/1352458503ms916oa
10. Lee BPL, Imhof BA. Lymphocyte transmigration in the brain: a new way of thinking. *Nature Immunol*. 2008;9:117-118. https://doi.org/10.1038/ni0208-117
11. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, Hernández-Navarro VE, Sánchez-López AL, Alatorre-Jiménez MA. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2014;45(8):687-697. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.013
12. Tanaka R, Iwasaki Y, Koprowski H. Ultrastructural studies of perivascular cuffing cells in multiple sclerosis brain. *Am J Pathol*. 1975;81:3:467-478.
13. Павлов А.Ю., Бисага Г.Н., Декан В.С., Рудь С.Д., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С. Изменения внутримозговых сосудов и регионального мозгового кровотока при рассеянном склерозе. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008;4:66-72.
Pavlov AYu, Bisaga GN, Decan VS, Rud SD, Gajkova AV, Onishchenko LS. Changes of vessels and cerebral hemodynamic at multiple sclerosis. *Vestnik Voenno-Meditsinskoy Academii*. 2008;4:66-72. (In Russ.).
14. Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS, Mannon LJ, Grossman RI. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:6:1539-1547.
15. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Кольяк Е.В., Каралкин А.В., Камчатов П.Р., Мартынов М.Ю. Вклад сосудистых нарушений в клинические проявления рассеянного склероза у больных старше 45 лет и возможности коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(5):25-31.
Gusev EI, Bojko AN, Kol'iak EV, Karalkin AV, Kamchatov PR, Martynov MYu. The impact of microcirculation dysfunction on the clinical presentations of multiple sclerosis in patients above 45 years and the possible ways of correction of the vascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(5):25-31. (In Russ.).
16. Sparacia G, Agnello F, Gambino A, Sciortino M, Midiri M. Multiple sclerosis: High prevalence of the 'central vein' sign in white matter lesions on susceptibility-weighted images. *Neuroradiol J*. 2018;31(4):356-361. https://doi.org/10.1177/1971400918763577
17. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):657-666. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70105-3
18. Спирин Н.Н., Спирина Н.Н., Бойко А.Н. Фактор Фон Виллебранда и молекулы адгезии у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:2(2):35-39.
Spirin NN, Spirina NN, Boyko AN. Von Willebrand factor and adhesion molecules in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114:2(2):35-39. (In Russ.).
19. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. *Springer Verlag France*. 2002.
20. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med*. 2004;71(9):729-734.
21. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997;337(4):230-236.
22. Homocysteine Studies Collaboration, Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015-2022.
23. Dayal S, Lentz SR. Role of Redox Reactions in the Vascular Phenotype of Hyperhomocysteinemic Animals. *Antioxid Redox Signal*. 2007;18:189-195. https://doi.org/10.1089/ars.2007.1806
24. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Kooner JS. Acute hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9095):36-37. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78090-9
25. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation*. 1999;100:1161-1168.
26. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr*. 1992;12:279-298. https://doi.org/10.1146/annurev.nu.12.070192.001431
27. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG; MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(16):2023-2031
28. Rasić-Marković A, Stanojlović O, Hrncić D, Krstić D, Colović M, Susić V, Radosavljević T, Djuric D. The activity of erythrocyte and brain Na^+/K^+ and Mg^{2+}-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration. *Mol Cell Biochem*. 2009;327(1-2):39-45. https://doi.org/10.1007/s11010-009-0040-6
29. Raposo B, Rodríguez C, Martínez-González J, Badimon L. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2004;177(1):1-8. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.06.015
30. Undas A, Kolarz M, Kopec G, Glowacki R, Placzkiewicz-Jankowska E, Tracz W. Autoantibodies against N-homocysteinylated proteins in patients on long-term haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(6):1685-1689. https://doi.org/10.1093/ndt/gfm068
31. Yang F, Tan H-M, Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *Acta Physiologica Sinica*. 2005;57(2):103-114.
32. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, Tyagi SC. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochem Biophys*. 2010;57(2-3):49-58. https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y
33. Li JJ, Li Q, Du HP, Wang YL, You SJ, Wang F, Xu XS, Cheng J, Cao YJ, Liu CF, Hu LF. Homocysteine Triggers Inflammatory Responses in Macrophages through Inhibiting CSE-H2S Signaling via DNA Hypermethylation of CSE Promoter. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):12560-12577. https://doi.org/10.3390/ijms160612560
34. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1-12. https://doi.org/10.1159/000437098
35. Price BR, Wilcock DM, Weekman EM. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:350. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00350
36. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):pii: E231. https://doi.org/10.3390/ijms20010231
37. Li Z, Sun L, Zhang H. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene c677t polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke a multicenter case-control study in China. *Stroke*. 2003;34:2085-2090. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000086753.00555.0D
38. Wu XQ, Ding J, Ay GE. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke. *Eur J Int Med*. 2013;24:362-367. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.06.004

39. Han L, Wu Q, Wang C. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study *Stroke.* 2015;46:1777-1786. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009111

40. Shi Z, Guan Y, Hou YR. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality. *Stroke.* 2015;46:2419-2425. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009136

41. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:211-239. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947

42. Price BR, Wilcock DM, Weekman EM. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:350. https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00350

43. Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology.* 2002;58:1471-1475. https://doi.org/10.1212/wnl.58.10.1471

44. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, Lewerin C, Stott DJ, Armitage J, Hankey GJ, Lonn E, Spence JD, Galan P, de Groot LC, Halsey J, Dangour AD, Collins R, Grodstein F; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration.. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:657-666. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076349

45. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014;14:643. https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-643

46. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9557):208-216. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60109-3

47. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(23):9523-9528. https://doi.org/10.1073/pnas.1301816110

48. Firbank MJ, Narayan SK, Saxby BK, Ford GA, O'Brien JT. Homocysteine is associated with hippocampal and white matter atrophy in older subjects with mild hypertension. *Int Psychogeriatr.* 2010;22:804-811. https://doi.org/10.1017/S1041610210000499

49. 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 неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109:12(2):8-12.
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. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;109:12(suppl 2):8-12.

50. Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurological disorders: a review. *J Clin Neurol.* 2014;10(4):281-288. https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.4.281

51. Ramsaransing GSM, Fokkema MR, Teelken A, Arutjunyan AV, Koch M, De Keyser J. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:189-192. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.07.002

52. Salemi G, Gueli MC, Vitale F, Battaglieri F, Guglielmini E, Ragonese P, Trentacosti A, Massenti MF, Savettieri G, Bono A. Blood lipids, homocysteine, stress factors and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients. *Lipids Health Dis.* 2010;9:19. https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-19

53. Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mohebi N, Razjouyan H, Aghaei M. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with multiple sclerosis: a case control study. *Clin Neurol Neurosur.* 2013;115:1802-1805. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.007

54. Oliveira SR, Flauzino T, Sabino BS, Kallaur AP, Alfieri DF, Kaimen-Maciel DR, Morimoto HK, de Almeida ERD, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Dichi I, Simão ANC. Elevated plasma homocysteine levels are associated with disability progression in patients with multiple sclerosis. *Metab Brain Dis.* 2018;33(5):1393-1399. https://doi.org/10.1007/s11011-018-0224-4

55. Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, Tsouris Z, Siokas V, Mentis AA, Michalopoulou A, Andravizou A, Dastamani M, Paterakis K, Bogdanos D, Brotis A. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:190-197. https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.004

56. Ho PI, Ortiz D, Rogers E, Shea TB. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *J Neurosci Res.* 2002;70:694-702. https://doi.org/10.1002/jnr.10416

57. Faraci FM, Lentz SR. Hiperhomocysteinemia, oxidative stress and cerebral vascular dysfunction. *Stroke.* 2004;35:345-347. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000115161.10646.67

58. Skovierová H, Mahmood S, Blahovcová E, Hatok J, Lehotský J, Murín R. Effect of homocysteine on survival of human glial cells. *Physiol Res.* 2015;64:747-754

59. Skovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, Halašová E, Lehotský J. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int Mol Sci.* 2016;17:1733. https://doi.org/10.3390/ijms17101733

60. Kim JK, Mastronardi FG, Wood DD, Lubman DM, Zand R, Moscarello MA. Multiple sclerosis: an important role for post-translational modifications of myelin basic protein in pathogenesis. *Mol Cell Proteomics.* 2003;2(7):453-462. https://doi.org/10.1074/mcp.M200050-MCP200

61. Russo C, Morabito F, Luise F, Piromalli A, Battaglia L, Vinci A, Trapani Lombardo V, de Marco V, Morabito P, Condino F, Quattrone A, Aguglia U. Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008;255:64-69. https://doi.org/10.1007/s00415-007-0668-7

62. Fahmy EM, Elfayoumy NM, Abdelalim AM, Sharaf SA, Ismail RS, Elshebawy H. Relation of serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate to cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Int J Neurosci.* 2018;128(9):835-841. https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1435538

63. Teunissen CE, Killestein J, Kragt JJ, Polman CH, Dijkstra CD, Blom HJ. Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1349-1353. https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.151555

64. Guzel I, Mungan S, Oztekin ZN, Ak F. Is there an association between the expanded disability status scale and inflammatory markers in multiple sclerosis? *J Chin Med Assoc.* 2016;79:54-57. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2015.08.010

65. Zoccolella S, Tortorella C, Iaffaldano P, Direnzo V, D'Onghia M, Paolicelli D, Livrea P, Trojano M. Elevated plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis are associated with male gender. *J Neurol.* 2012;259(10):2105-2110. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6464-z

66. Dubuisson N, Puentes F, Giovannoni G, Gnanapavan S. Science is 1% inspiration and 99% biomarkers. *Mult Scler.* 2017;23(11):1442-1452. https://doi.org/10.1177/1352458517709362

67. Spencer JI, Bell JS, DeLuca GC. Vascular pathology in multiple sclerosis: reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(1):42-52. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316011

Поступила 24.05.19
Received 24.05.19
Принята к печати 25.07.19
Accepted 25.07.19