

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ У
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА НА ИНИЦИАЛЬНОЙ СТАДИИ*Игорь Викторович Хяникяйнен¹, Владимир Алексеевич Михайлов²*¹ *Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт,
185910 Петрозаводск, ул. Ленина, д. 33, e-mail: hanikainen@yandex.ru,*² *Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический
институт им. В.М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3*

Реферат. Изучены некоторые лабораторные маркеры и нейропсихологические особенности (Краткий ориентировочный тест, Госпитальная шкала тревоги и депрессии) хронической ишемии мозга на инициальной стадии при проведении поликлинических диспансерных осмотров организованной популяции г. Петрозаводска. Для лиц с хронической ишемией мозга I стадии характерны гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия и относительный (по сравнению со здоровыми) макроцитоз эритроцитов, что коррелирует с психопатологическими проявлениями: незначительно-выраженной когнитивной дисфункцией, субклинической депрессией и клинически выраженной тревогой ($p < 0,05$). Выявленные биохимические и нейропсихологические особенности больных с дебютом хронической ишемии мозга целесообразно учитывать при проведении медико-психологической реабилитации этих лиц.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, биохимические и нейропсихологические особенности, корреляции.

EVALUATION OF BIOCHEMICAL
AND NEUROPSYCHOLOGICAL CORRELATES
IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA
OF THE BRAIN AT AN INITIAL STAGEIgor V. Hyanikyaynen¹, Vladimir A. Mikhailov²¹Medical Institute of Petrozavodsk State University,
85910 Petrozavodsk, Lenin Avenue, 33,
e-mail: hanikainen@yandex.ru, ²St. Petersburg
V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute,
192019 St. Petersburg, Bekhterev Avenue 3

We studied some laboratory markers and neuropsychological features (brief tentative test, Hospital Anxiety and Depression Scale) of chronic cerebral ischemia (CCI) at an initial stage during outpatient dispensary examinations of organized population of Petrozavodsk. Hyperhomocysteinemia, hypercholesterolemia and relative (compared with the healthy ones) macrocytosis of red blood cells are typical for patients with psychopathology: mild cognitive dysfunction, subclinical depression and clinically significant anxiety ($p < 0, 05$). The identified biochemical and neuropsychological correlates should be taken into account during medical and psychological rehabilitation of these people.

Key words: chronic cerebral ischemia, biochemical and neuropsychological characteristics, correlation.

Цереброваскулярные заболевания – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Российской Федерации [4, 8, 9, 14].

Грань между острыми и хроническими формами сосудистых заболеваний головного мозга (СЗГМ) с точки зрения молекулярных механизмов повреждения нейронов достаточно условна. В патогенезе хронической церебральной ишемии ведущую роль играют атеросклеротическое поражение стенки сосудов и артериальная гипертензия. Большое значение имеет также нарушение микроциркуляции, вызванное повышенной активацией тромбоцитов и вязкостью крови. Все эти нарушения приводят к снижению мозгового кровотока (менее 20% объема циркулирующей крови) с гипоксией вещества мозга и каскадом биохимических изменений, что влечет за собой диффузные, многоочаговые изменения в веществе головного мозга, составляя суть хронической ишемии мозга (ХИМ), что сопоставимо с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Гемодинамические изменения сопровождаются клеточными и молекулярными изменениями, глутаматной эксайтотоксичностью, активацией внутриклеточных ферментов и накоплением внутриклеточного кальция, повышением синтеза окиси азота и оксидантного стресса, развитием локальной воспалительной реакции, повреждением гематоэнцефалического барьера и микроциркуляторными нарушениями [6, 9, 12, 13, 14].

На основании выраженности клинических симптомов при ХИМ выделяют следующие основные синдромы: пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный, атактический, психопатологический, а также синдром преимущественного нарушения интеллектуальных функций [9]. Эмоционально-аффективные расстройства

(психопатологический синдром) наблюдаются на всех стадиях сосудистой мозговой недостаточности: для ранних стадий характерны неврозоподобные астенические и астено-депрессивные нарушения, затем к ним присоединяются дисмнестические и интеллектуальные расстройства [9, 14].

Несмотря на интенсивное изучение мозговой гемодинамики, биохимических маркеров [1, 11, 17], генетических факторов [6], клинических (неврологических и психопатологических) проявлений [15] хронических форм СЗГМ, terra incognita остается их динамическая взаимосвязь в рамках мультидисциплинарного подхода к пониманию сущности этого социально значимого заболевания [9], особенно на ранних стадиях его развития.

Сегодня хорошо изучены церебральные гемодинамические и нейропсихологические корреляты при СЗГМ [2, 12]. Однако, нередко ангионевролог сталкивается с больными, у которых при минимальных клинических проявлениях заболевания (по типу ХИМ I ст.) выявляются тяжелые стенозы и окклюзии брахиоцефальных артерий, «немые» очаги или демиелинизация в мозге при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. Вместе с тем, применительно к проблеме ХИМ, изучение вопросов взаимосвязи биохимических маркеров и психопатологических проявлений проанализированы лишь в малом количестве работ [13].

В настоящем исследовании мы не ставили задачу определить степень снижения церебральной гемоперфузии или выраженности метаболических изменений. Определение количественных показателей мозгового кровотока посредством позитронно-эмиссионной томографии, протонной магнитно-резонансной спектроскопии и спектрометрии [13] в условиях Республики Карелия при проведении скринирующих исследований не представляется возможным. Вместе с тем, сегодня можно косвенно судить о наличии у пациента ХИМ посредством определения в крови биохимических маркеров заболевания: гомоцистеина [11], среднего корпускулярного объема эритроцита (эритроцитарного индекса – Mean Cell Volume – MCV) [1], количественного значения С-реактивного белка (СРБ) [10], антифосфолипидных антител [16] и т.д. Для ранних стадий СЗГМ, даже при отсутствии отклонений на ультразвуковом исследовании сосудов, характерным является наличие сле-

дующих прогрессивно-нарастающих (от I ко II ст. ХИМ) маркеров: эндотелиальной дисфункции (увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов, эндотелина-1, высокочувствительного СРБ); хронического нейродегенеративного процесса в веществе мозга (повышение уровня нейрон-специфической енолазы – маркера повреждения нейронов, белка S100 – маркера астроглии, аутоантител к энцефалитогенному протеину – маркера олигодендроглиоцитов и миелина) [10]. Ряд авторов для диагностики ХИМ I-II ст. предлагает использовать морфоденситометрические параметры эритроцитов – интегральный показатель локальной кривизны мембраны, индекс спиккулярности, площадь поверхности эритроцитов [1], причем изменение морфологии эритроцитов происходит раньше, чем выявляются структурные изменения вещества мозга по данным нейровизуализации [1]. Всемирно признанным маркером, в долгосрочной перспективе двукратно повышающим риск инсульта, является липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) [17].

Целью исследования явилось выявление нейропсихологических особенностей у больных с дебютом хронической ишемии мозга в зависимости от уровня биохимических маркеров.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами была сформирована группа пациентов, имеющих типичные критерии ХИМ I стадии на основе стандартов оказания медицинской помощи больным с ДЭ, где в соответствующих Приказах Минздрава РФ [3] прописан необходимый объем общепринятых методов диагностики для верификации СЗГМ (в частности, проведение всем пациентам электроэнцефалографии, триплексного сканирования брахиоцефальных и мозговых артерий, МРТ головного мозга, общеклинических анализов, исследование коагулограммы, липидного спектра и сахара крови и т.д.).

Так, основную группу (ОГ) составили лица организованной популяции г. Петрозаводска (n=280; средний возраст 53,9±8,1 года; гендерный индекс 1:1), имеющие клиническую картину цереброваскулярного заболевания (общемозговые «церебральные» жалобы; нарушение высших мозговых функций; очаговую рассеянную неврологическую симптоматику в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма), подтвержденную резуль-

татами МРТ головного мозга (сосудистые очаги – $p \leq 5$, лейкоареоз – ≤ 10 мм, атрофия мозга – $\leq 1/8$ объема полушарий) соответствующую начальную (первую) стадию ХИМ [6]. Контрольная группа (КГ) включала здоровых лиц ($n=32$; средний возраст $52,4 \pm 6,5$ года; гендерный индекс 1:1; $p > 0,05$).

Помимо сбора анамнестических данных и верификации ХИМ, провели углубленное психолого-психиатрическое исследование по стандартным методикам [3] пациентов ОГ и КГ. Так, анализ интеллектуально-мнестических функций осуществляли с использованием краткого ориентировочного теста (КОТ). Нормальным результатом для изучаемой выборки считали результат КОТ более 25 баллов (то есть более 25 правильных ответов, данных обследуемым за 15 минут). Для оценки эмоциональных нарушений применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS (количество набранных баллов по каждой подшкале при субклинической выраженности симптома равнялось 8–10 баллов, при клинической – более 10 баллов).

Исследовали также некоторые биохимические маркеры ХИМ в крови: гомоцистеин (анализатор ARCHITECT, Abbott, США; нормальные референсные интервалы 4,44–13,56 мкмоль/л), а также технически легко выполнимые в любом лечебно-профилактическом учреждении при скринирующих популяционных исследованиях – средний объем эритроцита MCV (в норме – до 100 фл) и общий холестерин (в норме – ниже 5,2 ммоль/л).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета Statistica 6.0 ($M \pm \sigma$). Проверка статистических гипотез проводилась с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена (R), тестов Манна–Уитни–Вилкоксона и Краскела–Уоллиса; сопряженности – с помощью критерия Пирсона ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. У пациентов с дебютом ХИМ выявили умеренное снижение среднего балла по КОТ до $16,36 \pm 8,51$ балла (результат теста у здоровых – $31,59 \pm 4,91$; $p < 0,05$), которое не достигало уровня выраженности деменции, что обусловлено выборкой пациентов с ХИМ на начальной стадии. Тем не менее, умеренные додементные когнитивные нарушения лобно-подкоркового характера (ослабление памяти, внимания, познавательной активности), детерминированные преимущественно истощением нейронального метаболита N-ацетил-аспартата

в лобной доле [20], являются патогномичными для данной патологии [13, 12, 15]. Когнитивная дисфункция – одна из ведущих жалоб при хронической недостаточности мозгового кровообращения, в частности при патологии в области вертебрально-базиллярного бассейна [14], достигающая степени клинически выраженной сосудистой деменции на II–III стадиях ХИМ [14]. Для первой же стадии ХИМ характерны лишь умеренные нарушения памяти (прежде всего, оперативной) [9].

Кроме того, исследовали некоторые некогнитивные нервно-психические расстройства. Так, у пациентов с ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами, был выявлен клинически выраженный уровень тревоги ($11,3 \pm 4,6/3,7 \pm 2,3$ балла) и субклиническая депрессия ($8,4 \pm 3,8/2,6 \pm 1,9$ балла по соответствующим подшкалам HADS для ОГ/КГ соответственно; $p < 0,05$), что соответствует данным литературы [12]. У пациентов с ХИМ отмечена высокая коморбидность тревоги и депрессии (81,7%) [7]. При этом тревожно-ажитированный симптомокомплекс более характерен для ДЭ гипертонического, а астено-депрессивный – для ДЭ атеросклеротического генеза [12]. На начальной стадии СЗГМ некогнитивные нервно-психические расстройства напоминают неврозоподобное состояние (субъективно воспринимаемые неврологические проявления заболевания: головная боль, головокружение, шум в голове, повышение утомляемости, снижение работоспособности, нарушение сна), которое может быть хорошо компенсировано больными [14], проявляя себя лишь в условиях повышенной функциональной нагрузки организма. При этом большинство симптомов поддаются частичной или полной коррекции при назначении адекватной терапии [9]. Непсихотические незначительно-выраженные эмоционально-волевые нарушения являются следствием снижения кровотока по мозговым артериям [2].

У пациентов с ХИМ I ст. при исследовании биохимических параметров крови, по сравнению со здоровыми лицами, выявили повышение уровней гомоцистеина ($19,77 \pm 6,11/9,55 \pm 2,64$ мкмоль/л; $p < 0,05$) и общего ХС ($5,98 \pm 1,44/4,39 \pm 0,84$ ммоль/л в ОГ/КГ соответственно; $p < 0,05$). Показатель MCV не выходил у них за рамки нормальных значений, но был статистически выше аналогичного параметра у лиц КГ ($90,85 \pm 8,33/82,83 \pm 3,99$ фл в ОГ / КГ соответственно; $p < 0,05$). Полученные результаты не противоречат литературным источникам по данной проблеме [1, 8, 11, 12, 14].

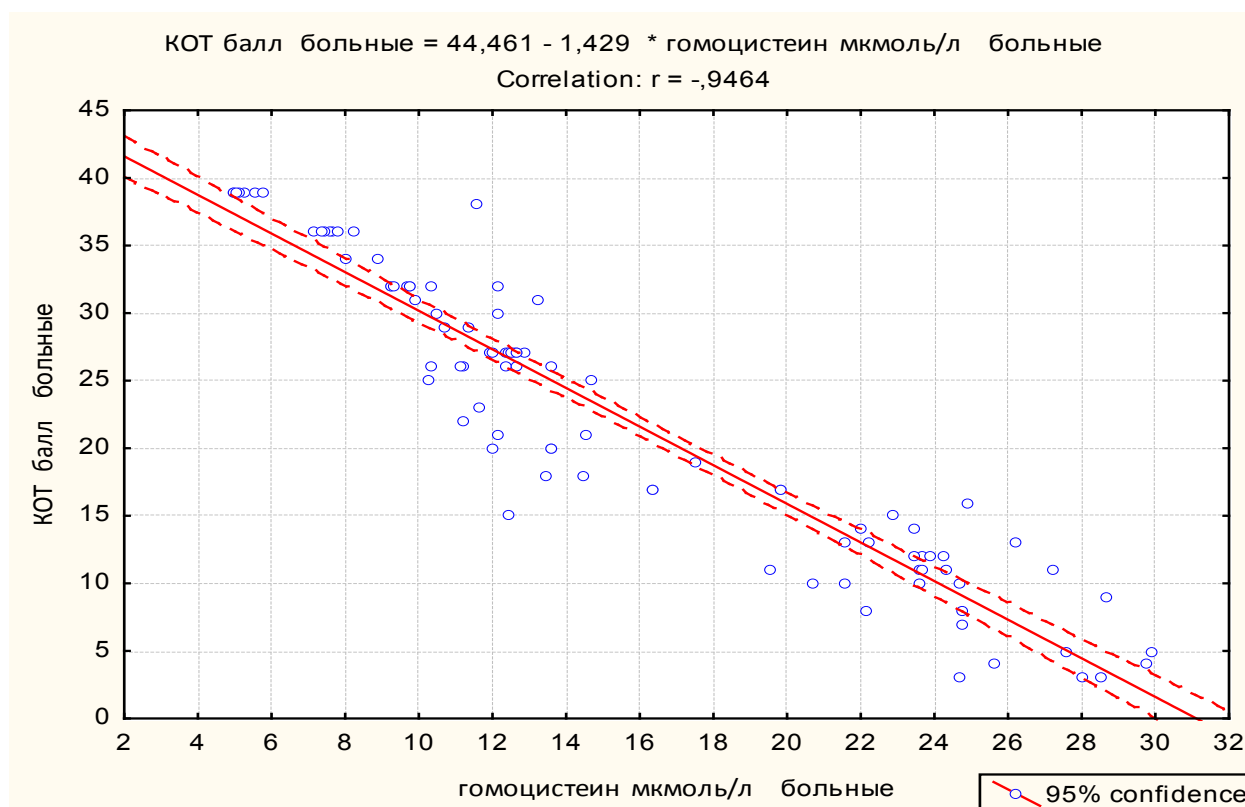


Рис. Зависимость между уровнем гомоцистеина цельной крови и когнитивной дисфункцией (по Краткому ориентировочному тесту) у лиц с дебютом хронической ишемии мозга.

Статистический анализ выявил наличие ряда патогенетически взаимодействованных биохимически-психопатологических корреляций у больных с дебютом ХИМ. Так, у лиц ОГ при нарастании гипергомоцистеинемии отмечали увеличение степени выраженности когнитивной дисфункции – пациенты набирали меньшее количество баллов по КОТ ($R = -0,66$; $p < 0,05$), что доказывает роль гипергомоцистеинемии как независимого фактора риска атеросклеротического поражения магистральных артерий головы [18] и когнитивной дисфункции (а в последующем – сосудистой деменции) при ХИМ [11, 19] (см. рис.). Вместе с тем, ряд авторов отмечает, что корреляционной связи между уровнем гомоцистеина и степенью расстройства мозгового кровообращения при ХИМ пока не обнаружено [6]. В основе гипергомоцистеинемии лежит превалирование превращения метионина в гомоцистеин без адекватных компенсирующих реакций реметилирования и транссульфурации. Наиболее частой ее наследственной причиной являются точечные мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, локализованного на 1-й хромосоме [6]. С повышением уровня гомоцистеина связана более низкая оценка по Мини-тесту психического состояния

и нарушения исполнительных функций, а также скорость психомоторных реакций, мнестические расстройства, снижение способности к усвоению нового материала [19]. В основе развития когнитивных нарушений при гипергомоцистеинемии лежит несколько механизмов: церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, увеличение токсичности β -амилоида, апоптоз. Гомоцистеиновая кислота – метаболит гомоцистеина, обладает эксайтотоксическими свойствами, стимулируя NMDA-рецепторы. При этом происходит избыточное поступление ионов кальция в клетки и образование большого числа свободных радикалов. Ситуация усугубляется тем, что воздействие гомоцистеина на сосуды приводит к церебральной ишемии, гипоксии, повреждению нейронов. Гипергомоцистеинемия приводит к оксидантному стрессу на фоне усиления перекисного окисления липидов низкой плотности. При этом повышаются агрегационные свойства тромбоцитов [11].

Кроме того, установили, что гиперхолестеринемия прогрессивно сопровождается более высоким баллом по подшкале депрессии HADS ($R = 0,43$; $p < 0,05$), а относительный макроцитоз эритроцитов – более высоким баллом по подшкале

тревоги HADS ($R = 0,81$; $p < 0,05$). Выявленные закономерности не противоречат литературным источникам [1, 12]. Так, например, установлена достоверная связь между депрессией и уровнями общего холестерина, причем уровни содержания ЛПВП и ЛПНП по-разному влияют на возникновение депрессивных нарушений у мужчин и женщин [5].

Стоит также отметить, что помимо вышеуказанных корреляций, взаимосвязь ХИМ с психопатологическими проявлениями доказывали: отсутствием расстройств психических функций у лиц контрольной группы (здоровых); отсутствием клинико-anamnestических критериев психопатологических симптомов до развития ХИМ у пациентов ОГ; ex juvantibus – регрессом психических нарушений у лиц с ХИМ на фоне лечения (вазоактивного и / или психотерапии).

ВЫВОДЫ

Для пациентов с диагностированной по стандартным методикам хронической ишемией головного мозга I стадии патогномоничны ($p < 0,05$; по сравнению со здоровыми лицами): незначительно-выраженная когнитивная дисфункция, клинически выраженная тревога и ларвированная депрессия, гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия, относительный макроцитоз эритроцитов. Кроме того, между указанными параметрами выявляется ряд клинически значимых корреляций: обратная между уровнем гомотеинемии и когнитивной дисфункцией ($R = -0,66$; $p < 0,05$); прямые – между эмоционально-волевыми проявлениями со средним корпускулярным объемом эритроцитов и уровнем холестерина крови ($R = 0,81$ и $R = 0,43$ для тревоги / депрессии соответственно; $p < 0,05$).

Нейропсихологическое тестирование в сочетании с исследованием биохимических маркеров позволяет не только диагностировать и дополнительно подтвердить наличие сосудистого заболевания головного мозга на начальных этапах, но и определить прогноз течения заболевания, своевременно начать превентивную терапию (в рамках первичной профилактики инсульта) и определять её эффективность. Таким образом, выявленные биохимические и нейропсихологические особенности больных с дебютом хронической ишемии мозга целесообразно учитывать при проведении медико-психологической реабилитации этих лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова А.В., Кузин В.М., Колесникова Т.И. Особенности функционально-морфологических показателей клеток крови у больных с ранними формами хронической ишемии головного мозга // Вестник РГМУ. 2003. № 3 (29). С. 26–30.
2. Антонен Е.Г., Хяникяйнен И.В. Оценка церебральных гемодинамических и нейропсихологических коррелятов у декретированных лиц северных территорий с доклинической стадией начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения // Практическая неврология и нейрореабилитация. 2009. № 3. С. 4–8.
3. Вассерман Л.И., Дорофеева С.И., Меерсон Я.И., Трауготт Н.Н. Методы нейропсихологической диагностики. СПб: Стройлеспечать, 1997. 303 с.
4. Диагностика и профилактика ранних стадий ХИМ: Методические рекомендации МЗ РФ [под ред. Е.И. Гусева]. М., 2003. 36 с.
5. Егорова А.Г., Кривошапкина З.Н., Матвеева Н.П. и др. Психосоциальные факторы и их связь с дислипидемией у трудоспособного населения // Якутский медицинский журнал. 2009. № 4 (28). С. 57–60.
6. Ельчанинов А.П., Капустин С.И. Молекулярные механизмы тромбофилических состояний при хронической гипоперфузии головного мозга у молодых лиц / Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, демиелинизация) [под ред. В.И. Головкина]. СПб: Роза мира, 2004. 224 с.
7. Капустенская Ж.И., Пустозеров В.Г., Ананьев А.А., Ковалева Л.П. Тревожные и депрессивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста с хронической церебральной ишемией // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 7. С. 186–188.
8. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 40–46.
9. Мартынов М.Ю., Шукин И.А., Авдеев С.А. Хроническая ишемия головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. 2008. № 1. С. 22–24.
10. Нечунаева Е.В., Шумахер Г.И., Воробьева Е.Н. и др. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 2. С. 142–146.
11. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Вознюк И.А. Уровень гомотеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В // Медлайн-экспресс. 2008. № 1. С. 20–23.
12. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб: Гиппократ, 1998. 160 с.
13. Поздняков А.В. Морфология и метаболизм при старении, дегенерациях и сосудистой патологии мозга / Клинические и экспериментальные аспекты нейрогеронтологии [под ред. В.И. Головкина, Н.М. Жулева]. СПб: Роза мира, 2009. С. 87–97.
14. Сорокоумов В.А. Как диагностировать и лечить хроническую недостаточность мозгового кровообращения (для совместной работы семейного врача и невролога). СПб: Человек, 2000. 80 с.
15. Хяникяйнен И.В., Михайлов В.А., Антонен Е.Г. Психосоциальные характеристики лиц с хронической ишемией мозга на инициальной стадии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2014. № 4. С. 106–113.

16. Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulant // *Tromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. P. 83–91.
17. Glynn T., Tews M., Izykenova G. et al. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events // *Ann. Emerg. Med.* 2007. Vol. 50. P. 35. Abstract 107.
18. Rufsum H., Ueland P.M., Nygard O. Homocysteine and cardiovascular disease // *Annu. Rev. Med.* 1998. Vol. 49. P. 31–62.
19. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 476–483.
20. Shintani S., Shiigai T., Arinami T. Subclinical cerebral lesion accumulation on serial magnetic resonance imaging (MRI) in patients with hypertension: risk factors // *Acta. Neurol. Scand.* 1998. Vol. 97 (4). P. 251–256.
8. Levin O.S. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii.* 2012. № 3. pp. 40–46. (in Russian)
9. Martynov M.Yu., Shchukin I.A., Aydeev S.A. *Atmosfera. Nervnye bolezni.* 2008. № 1. pp. 22–24. (in Russian)
10. Nechunaeva E.V., Shumakher G.I., Vorob'eva E.N. et al. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2011. № 2. pp. 142–146. (in Russian)
11. Odinak M.M., Yanishevskii S.N., Voznyuk I.A. *Medlain-ekspress.* 2008. № 1. pp. 20–23. (in Russian)
12. Odinak M.M., Mikhailenko A.A., Ivanov Yu.S., Semin G.F. *Sosudistye zabolevaniya golovno mozga.* St.Petersburg: Gippokrat, 1998. 160 p. (in Russian)
13. Pozdnyakov A.V. In: *Klinicheskie i eksperimental'nye aspekty neurogerontologii* [pod red. V.I. Golovkina, N.M. Zhuleva]. St.Petersburg: Roza mira, 2009. pp. 87–97. (in Russian)
14. Sorokoumov V.A. *Kak diagnostirovat' i lechit' khronicheskuyu nedostatochnost' mozgovogo krovoobrashcheniya (dlya sovmestnoi raboty semeinogo vracha i nevrologa).* St.Petersburg: Chelovek, 2000. 80 p. (in Russian)
15. Khyaniyainen I.V., Mikhailov V.A., Antonen E.G. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii.* 2014. № 4. pp. 106–113. (in Russian)
16. Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulant. *Tromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. pp. 83–91.
17. Glynn T., Tews M., Izykenova G. et al. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events. *Ann. Emerg. Med.* 2007. Vol. 50. pp. 35. Abstract 107.
18. Rufsum H., Ueland P.M., Nygard O. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1998. Vol. 49. pp. 31–62.
19. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. pp. 476–483.
20. Shintani S., Shiigai T., Arinami T. Subclinical cerebral lesion accumulation on serial magnetic resonance imaging (MRI) in patients with hypertension: risk factors. *Acta. Neurol. Scand.* 1998. Vol. 97 (4). pp. 251–256.

REFERENCES

1. Anisimova A.V., Kuzin V.M., Kolesnikova T.I. *Vestnik RGMU.* 2003. № 3 (29). pp. 26–30. (in Russian)
2. Antonen E.G., Khyaniyainen I.V. *Prakticheskaya nevrologiya i neiroreabilitatsiya.* 2009. № 3. pp. 4–8. (in Russian)
3. Vasserman L.I., Dorofeeva S.I., Meerson Ya.I., Traugott N.N. *Metody neiropsikhologicheskoi diagnostiki.* St.Petersburg: Stroilespechat', 1997. 303 p. (in Russian)
4. *Diagnostika i profilaktika rannikh stadii KhIM: Metodicheskie rekomendatsii MZ RF* [E.I. Gusev ed.]. Moscow, 2003. 36 p. (in Russian)
5. Egorova A.G., Krivoshepkina Z.N., Matveeva N.P. et al. *Yakutskii meditsinskii zhurnal.* 2009. № 4 (28). pp. 57–60. (in Russian)
6. El'chaninov A.P., Kapustin S.I. In: *Disttsirkulyatornaya entsefalopatiya (trombofiliya, endotelial'naya disfunktsiya, demielinizatsiya)* [V.I. Golovkina ed.]. St. Petersburg: Roza mira, 2004. 224 p. (in Russian)
7. Kapustenskaya Zh.I., Pustozero V.G., Anan'ev A.A., Kovaleva L.P. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2009. № 7. pp. 186–188. (in Russian)

Поступила 11.02.16.