

## БИОХИМИЯ

© ЖЛОБА А.А., СУББОТИНА Т.Ф., 2022

Жлоба А.А., Субботина Т.Ф.

### МЕТИОНИН И ОБЩИЙ ГОМОЦИСТЕИН КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКСКРЕТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия

*Роль почек в метаболизме и гомеостазе серосодержащих аминокислот велика, поэтому показатели метионина (Мет), общего гомоцистеина (оГци) и их соотношения могут иметь диагностическое значение при хронических заболеваниях почек, в том числе, в условиях артериальной гипертензии (АГ). Цель исследования – изучение соотношения Мет/оГци у пациентов с АГ в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП). Использовали плазму крови 76 пациентов возрастом 40-75 лет с АГ и дисфункцией экскреторной функции почек, подгруппы: 1- с протеинурией (n=37); 2- без протеинурии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=39) и группу сравнения 3 – пациенты с АГ без экскреторной дисфункции почек (n=28). Значительно пониженный уровень Мет был в подгруппе 1. Уровни оГци были выше в подгруппах 1 и 2, чем в группе 3. Отношение Мет/оГци выявило различия подгрупп 1 – 2 с группой 3. Различий в уровнях Arg и Lys не обнаружено. Выявлены положительные корреляции соотношения Мет/оГци с количеством эритроцитов, но не с уровнем гемоглобина. При ROC-анализе точки отсечения для соотношения Мет/оГци в сопоставлении с группой 3 составили для подгруппы 1 – 3,08, а 2 – 3,36. При прогрессировании ХБП наблюдается повышение уровней оГци в крови и снижение содержания Мет. Снижение СКФ, в особенности при протеинурии, сопровождается понижением уровня Мет. Соотношение Мет/оГци выше 3,36 можно рассматривать в качестве минимально необходимого баланса между этими серосодержащими аминокислотами крови при ХБП и АГ.*

**Ключевые слова:** метионин; гомоцистеин; артериальная гипертензия; протеинурия.

**Для цитирования:** Жлоба А.А., Субботина Т.Ф. Метионин и общий гомоцистеин крови у пациентов с артериальной гипертензией в условиях экскреторной дисфункции почек. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (11): 625-632. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-11-625-632>

**Для корреспонденции:** Жлоба Александр Анатольевич, д-р мед. наук, проф., рук. отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины; e-mail: zhlobaaa@1spbgmu.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность менеджменту ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за поддержку в организации исследования.

Поступила 09.06.2022

Принята к печати 25.08.2022

Опубликовано 14.11.2022

Zhloba A.A., Subbotina T.F.

#### METHIONINE AND TOTAL HOMOCYSTEINE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RENAL EXCRETORY DYSFUNCTION

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Minzdrav of Russia, 197022, Saint- Petersburg, Russia

*The role of the kidneys in the metabolism and homeostasis of sulfur-containing amino acids is great, so the levels of methionine (Met), total homocysteine (tHcy) and their ratios can be of diagnostic value in chronic kidney disease (CKD), in a course of the arterial hypertension (AH). The aim of the study was to evaluate the Met/tHcy ratio in hypertensive patients with CKD.*

*We used blood plasma of 76 patients aged 40-75 years with AH and the excretory dysfunction of the kidneys; subgroups: 1 – with proteinuria (n=37); 2 – without proteinuria with glomerular filtration rate (GFR) < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (n=39) and comparison group 3 – patients with AH without renal excretory dysfunction (n=28). Significantly lower Met levels were in subgroup 1. tHcy levels were higher in subgroups 1 and 2 than in group 3. The Met/tHcy ratio revealed differences in subgroups 1 and 2 vs group 3. No differences were found in Arg and Lys levels. Positive correlations of the Met/tHcy ratio with the number of erythrocytes, but not with the level of hemoglobin, were revealed. In the ROC analysis, the cut-off points for the Met/tHcy ratio compared to group 3 were 3.08 for subgroup 1 and 3.36 for subgroup 2. With the progression of CKD, there is an increase in the levels of tHcy in the blood, and a decrease in the content of Met. A decrease in GFR, especially in a case with proteinuria, is accompanied by a decrease in the level of Met. The Met/tHcy ratio above 3.36 can be considered as the minimum of the balance between these sulfur-containing amino acids contents in a blood necessary for hypertensive patients with CKD.*

**Key words:** methionine; homocysteine; arterial hypertension; proteinuria.

**For citation:** Zhloba A.A., Subbotina T.F. Methionine and total homocysteine in hypertensive patients with renal excretory dysfunction. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (11): 625-632 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-11-625-632>

**For correspondence:** Zhloba A.A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Biochemistry Department of Scientific and Educational Institute of Biomedicine; e-mail: zhlobaaa@1spbgmu.ru

**Information about authors:**

Zhloba A.A., <https://orcid.org/0000-0003-0605-7617>;  
Subbotina T.F., <https://orcid.org/0000-0002-2278-8391>.

**Acknowledgments.** *The study had no sponsor support.*

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

Received 09.06.2022

Accepted 25.08.2022

Published 14.11.2022

**Введение.** При хронической болезни почек (ХБП) большое диагностическое значение имеют лабораторные технологии определения отклонений в экскреторной, эндокринной и метаболической функциях почек [1-4]. Поскольку роль почек в метаболизме серосодержащих аминокислот велика, то при нарушении их метаболических и экскреторных функций, как правило, возникает гипергомоцистеинемия [5]. Для гомеостаза серосодержащих аминокислот большое значение имеют пути утилизации гомоцистеина (Гци), возникающего из аминокислоты метионина (Мет) в результате реакций трансметилирования в различных тканях. Так как большая часть Гци преимущественно в печени подвергается реметилированию, остающиеся количества Гци доступны ферментативному превращению в другие серосодержащие метаболиты в цистатиониновом пути, локализованном преимущественно в тканях почек, печени, мозга и поджелудочной железы [6-7]. Оценка общего гомоцистеина (оГци) при ХБП даёт некоторое представление о нарушении метаболической функции почек [8]. В связи с тем, что Гци возникает из Мет и уровень оГци зависит от метаболизма Мет, возникает вопрос о диагностическом значении определения уровня Мет в крови. Средний уровень Мет в норме превышает уровень оГци в плазме крови примерно в 5-6 раз [9]. Как показали модельные опыты на клеточных культурах при концентрациях Мет менее 25 мкМ клетки начинают переходить к апоптозу [10]. При пониженном содержании Мет в среде наблюдается гипометилирование жизненно важных метаболитов, включая нуклеиновые кислоты и гистоны. Помимо участия в этих эпигенетических реакциях, Мет используется при синтезе креатина, фосфатидилхолина, нейромедиаторов и других метаболитов и гормонов [9, 11-12].

В лабораторной практике определение уровня Мет проводят крайне редко, несмотря на очевидную роль этой аминокислоты в метаболизме и в регуляции эпигенетических процессов. Снижение скорости метилирования в тканях зависит не только от ингибирующего влияния возрастания уровня оГци, но и от понижения уровня Мет ниже 25 мкМ во внеклеточной среде [10, 13]. В отдельных исследованиях показано, что у пациентов в период острой стадии инсульта уровень Мет возрастает [14-15], в период же восстановления функционального состояния возникает значительное понижение уровня Мет в крови из-за его интенсивного использования в реакциях синтеза азотистых оснований, фосфолипидов при построении клеточных мембран, а также в эпигенетических

реакциях. [16]. Синтез фосфатидилхолина из фосфоэтаноламина, вероятно, является самым мощным потребителем метильных групп Мет у взрослых млекопитающих и, следовательно, крупнейшим источником S-аденозилгомоцистеина – сильного ингибитора метилтрансфераз. Опасным результатом торможения активности метилтрансфераз является нарастание демиелинизации в нервной системе, усиливающейся в условиях нарастания уровня оГци, соответственно. Роль метаболической функции почек в поддержании оптимального соотношения Мет и оГци и диагностические параметры лабораторных показателей этих аминокислот до настоящего времени недостаточно изучены.

Цель исследования: оценка соотношения Мет/оГци у пациентов с ХБП, выявление диагностического значения и целесообразности одновременного определения Мет и оГци.

**Материал и методы.** Сбор клинического материала осуществляли на базе клиник ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включены образцы крови от 76 пациентов в возрасте 40-75 лет с артериальной гипертензией (АГ), находившихся на стационарном лечении в клиниках терапевтического профиля. Критерием включения в исследование было наличие АГ (МКБ 10 I10/ I11/ I12/ I13/ I15). Критериями исключения были: наличие заболеваний печени, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, острых нарушений кровообращения и воспалительных процессов, а также состояние беременности. Пациенты были разделены на две подгруппы. Подгруппа 1 – 37 пациентов с протеинурией свыше 150 мг/сут; подгруппа 2 – 39 пациентов, у которых протеинурия не была выявлена, а расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была незначительно снижена и составляла 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Группу сравнения составили 28 пациентов такого же возраста с АГ без признаков поражения почек (рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, отсутствие протеинурии). Дополнительными критериями исключения для группы сравнения были сахарный диабет (нарушение толерантности к глюкозе допускалось) и дефицит фолиевой кислоты в плазме (менее 7 нМ). Демографические данные, факторы риска и основные общелабораторные показатели представлены в табл. 1.

Материал исследования – плазма крови, взятой утром натощак из кубитальной вены в вакутейнеры с гепарином. Отделение форменных элементов крови путем центрифугирования (580 g, 15 мин) проводили в течение 1 ч после взятия крови. Образцы плазмы до

анализа хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Протокол исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации был одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Основные биохимические показатели определяли в клинико-диагностической лаборатории ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с помощью стандартных наборов фирмы Roche для биохимического анализатора Cobas Integra 400 Plus (Германия). Расчет СКФ проводили по уровню креатинина крови с использованием формулы СКД-ЕРІ, а суточную протеинурию оценивали фотометрическим методом. Определение концентрации общего холестерина проводили с использованием наборов реактивов фирмы «Abbott Clinical Chemistry» (США). Концентрацию фолиевой кислоты определяли методом конкурентного иммунохемилюминесцентного анализа с использованием наборов реагентов, согласно инструкции производителя (Beckman Coulter Inc., США) и иммуноанализатора Access 2 Immunoassay System той же фирмы.

Концентрацию оГци в плазме осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), как описано нами ранее [17,18]. Концентрацию аминокислот Мет, Арг и Лиз определяли методом ВЭЖХ [19].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica 10. Соответствие распределения данных нормальному закону оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Распределение большинства переменных отличалось от нормального, поэтому данные в таблицах и в тексте представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме(Q1-Q3)). Для оценки межгрупповых различий в трех независимых выборках (подгруппы пациентов 1 и 2 и группа сравнения 3) использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (количественные данные) и точный критерий Фишера (категориальные данные). При необходимости попарного сравнения использован тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони при оценке уровня значимости. Оценка корреляционной связи между показателями проводилась с применением рангового коэффициента Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

**Результаты.** Данные табл. 1 показывают отсутствие значимых различий между обследуемыми группами по возрасту, гендерному составу, частоте курения и уровню артериального давления. В подгруппе 1 значительно чаще встречается сахарный диабет,

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель (референсный интервал)	Группа пациентов в целом (n=76)	Подгруппа 1 (n=37)	Подгруппа 2 (n=39)	Группа сравнения (n=28)	p*
Возраст, годы	56 (48-66)	56 (45-65)	56 (52-68)	60 (52-64)	0,37
Мужчины / Женщины	29 / 47	14 / 23	15 / 24	17 / 11	0,065
Курение: да / нет	27 / 49	16 / 21	11 / 28	16 / 12	0,054
САД, мм рт. ст.	140 (130-150)	138 (130-143)	140 (130-150)	130 (120-140)	0,20
ДАД, мм рт. ст.	80 (80-90)	85 (80-90)	80 (80-90)	80 (80-90)	0,35
Сахарный диабет или НТГ, n	28	20	8	5	0,0019
Глюкоза, мМ (3,9 – 6,1)	5,3 (4,9-6,0)	5,3 (4,9-6,1)	5,3 (4,9-5,7)	5,2 (5,0-5,6)	0,87
Общий холестерин, мМ (3,1 – 5,2)	5,1 (4,2-5,8)	4,8 (3,9-5,6)	5,4 (4,5-5,9)	4,6 (3,9-5,4)	0,11
Гемоглобин, г/л (132-164)	127 (111-138)	114 (102-130)	133 (125-148)	134 (120-141)	0,000047
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$ (4,1–5,1)	4,4 (3,9-4,8)	4,1 (3,7-4,4)	4,6 (4,3-5,0)	4,4 (4,2-4,9)	0,00076
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг (24–33)	29,7 (26,7-31,0)	28,7 (26,2-30,9)	30,1 (28,5-31,0)	29,5 (27,7-30,9)	0,19
Креатинин, мкМ (53–115)	82 (71-100)	93 (65-120)	80 (72-93)	67 (61-73)	0,00014
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (>90)	75,3 (68,6-86,4)	72,8 (48,8-89,4)	76,7 (71,8-86,3)	97 (91-104)	< 0,000001
Мочевина, мМ (2,5 – 7,3)	5,7 (4,4-8,5)	7,1 (4,6-10,2)	5,1 (4,1-5,9)	3,5 (3,2-4,5)	0,0037
Суточная протеинурия, г/сут	0,32 (0,13-2,08)	0,32 (0,13-2,08)	Нет	Нет	-
Общий белок, г/л (65-85)	71,0 (66,5-74,0)	69,0 (64,0-73,0)	72,0 (68,0-77,5)	72,0 (67,5-73,8)	0,046
Общий билирубин, мкМ (3,4-20,5)	11,7 (8,1-15,5)	9,8 (7,5-13,1)	13,9 (9,2-17,6)	12,2 (7,8-13,7)	0,065
АСТ, Е/л (10-40)	18 (15-22)	18 (14-21)	18 (16-22)	18 (15-24)	0,82
АЛТ, Е/л (10-42)	15 (12-19)	15 (12-21)	15 (12-17)	16 (12-24)	0,77

Примечание. \* – Данные представлены в виде медианы и квартилей. Достоверность различий между подгруппами пациентов и группой сравнения оценивали с помощью теста Краскела-Уоллиса (количественные данные) и точного критерия Фишера (категориальные данные). Результаты попарного сравнения (тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони) отражены в тексте. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

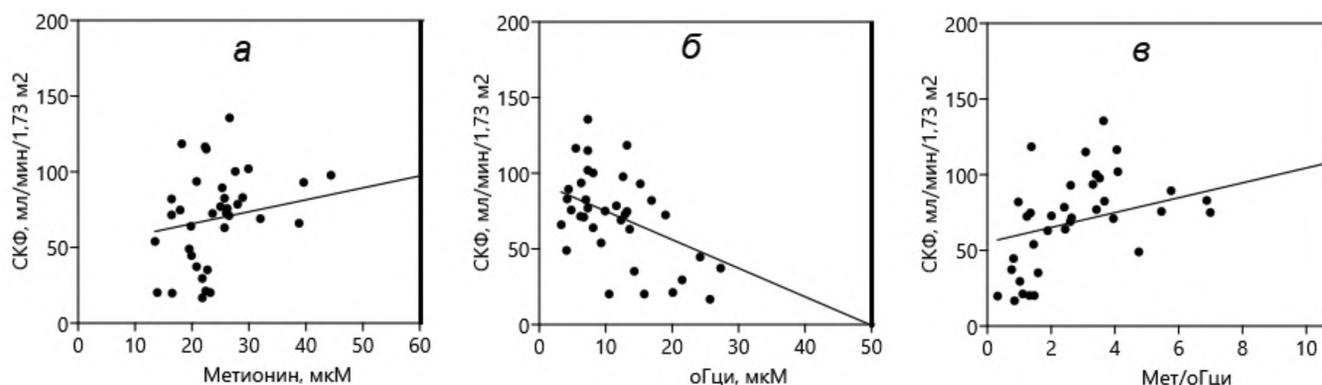


Рис. 1. Корреляции рСКФ и уровней Мет (*а*),  $R_s = 0,39$ ;  $p = 0,015$ ; оГци (*б*),  $R_s = -0,49$ ;  $p = 0,0021$  и их соотношения Мет/оГци (*в*),  $R_s = 0,56$ ;  $p = 0,00026$  в подгруппе 1.

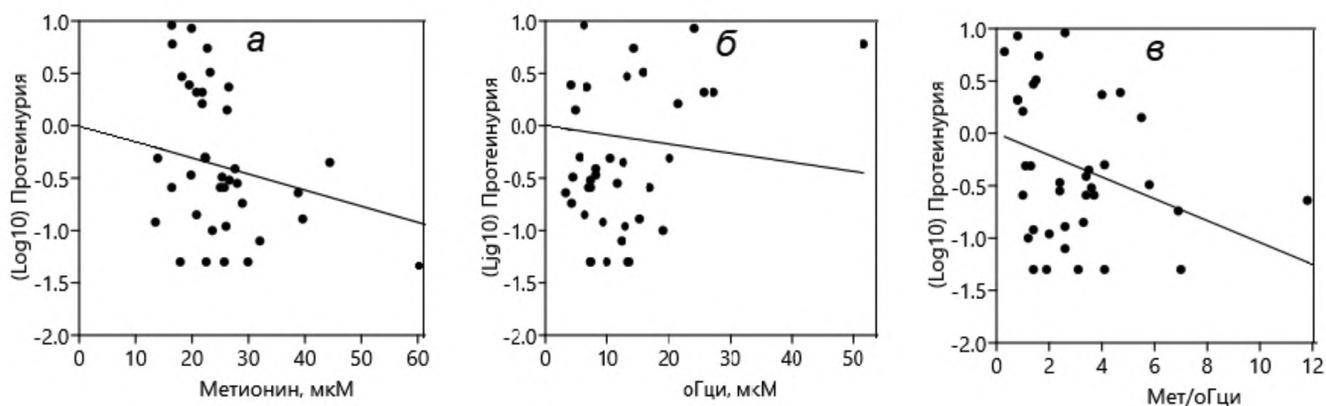


Рис. 2. Корреляции log-преобразованного уровня суточной протеинурии с уровнями Мет (*а*),  $R_s = -0,40$ ;  $p = 0,013$ ; оГци (*б*),  $R_s = 0,17$ ;  $p = 0,30$  и их соотношения Мет/оГци (*в*),  $R_s = -0,36$ ;  $p = 0,028$  в подгруппе 1.

однако он у большинства пациентов носит компенсированный характер, поскольку различий между группами по уровню тощачевой глюкозы не выявлено. Обнаруживаются ожидаемые различия по показателям, характеризующим функцию почек, тогда как различия по показателям функции печени отсутствуют.

В табл. 2 представлены результаты определения аминокислот плазмы в исследуемых группах лиц. В значительном числе случаев (около 50% пациентов и 25% лиц сравнительной группы) уровень Мет был ниже 25 мкМ, что, согласно современным данным, может приводить к существенному торможению трансметилирования, включая эпигенетические реакции. Отмечен достоверно пониженный уровень Мет в подгруппе 1 (пациенты ХБП с протеинурией) относительно группы сравнения 3 ( $p = 0,0063$ ). Уровни оГци были выше в обеих подгруппах пациентов, чем в группе сравнения (см. табл. 2). Отношение Мет/оГци выявило достоверные различия между подгруппами пациентов и группой сравнения ( $p = 0,0040$  и  $p = 0,0083$  для подгрупп 1 и 2, соответственно). Межгрупповых различий в уровнях аргинина (Арг) и лизина (Лиз) не обнаружено.

Выявлены связи уровней аминокислот с важнейшими характеристиками функции почек – рСКФ (рис. 1) и уровнем суточной протеинурии (рис. 2). Эти связи оказались достоверными только у пациентов с ХБП и протеинурией (подгруппа 1). Следует

обратить внимание на то, что корреляция рСКФ с соотношением Мет/оГци выражена более значимо, чем с этими аминокислотами по отдельности. В отличие от серосодержащих аминокислот, уровни Лиз и Арг в подгруппе 1 не коррелировали с показателями функции почек.

Из данных табл. 1 следует, что более чем у 50% пациентов подгруппы 1 отмечались признаки нормохромной анемии. Уровень гемоглобина и количество эритроцитов в этой подгруппе были достоверно ниже, чем в подгруппах 2 и 3, тогда как показатель насыщения эритроцита гемоглобином не различался между подгруппами и укладывался в референсный диапазон. При рассмотрении связей уровней Мет и оГци с показателями состояния гемопоза обращает на себя внимание их достоверные корреляции с количеством эритроцитов, но не с уровнем гемоглобина. Следует отметить, что наиболее достоверную ранговую корреляцию показало именно соотношение Мет/оГци и только в подгруппе 1 (рис. 3).

Таким образом, показатели экскреторной функции почек и количества эритроцитов могут коррелировать как отдельно с Мет и оГци, так и с их соотношением. Известно, что в норме соотношение Мет/оГци составляет у здоровых лиц около 5 – 6 [9]. Для группы сравнения с рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соотношение Мет/оГци составило 3,47 (2,82-5,94), а в подгруппе

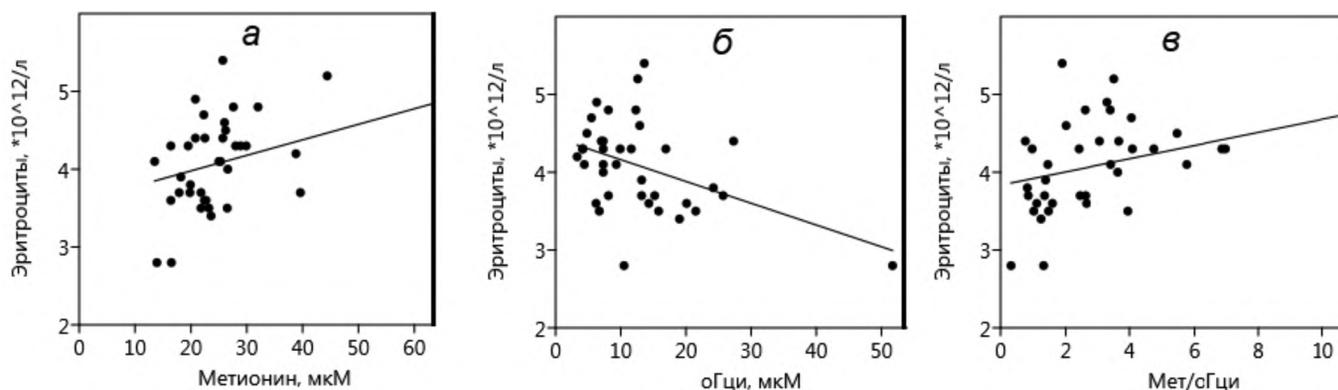


Рис. 3. Корреляции количества эритроцитов и уровней Мет (а),  $R_s = 0,40$ ;  $p = 0,014$ ; оГци (б),  $R_s = -0,35$ ;  $p = 0,032$  и их соотношения Мет/оГци (в),  $R_s = 0,43$ ;  $p = 0,0075$  в подгруппе 1.

Таблица 2

Уровни аминокислот в плазме обследованных пациентов

Показатель (референсный интервал)	Группа пациентов в целом (n=76)	Подгруппа 1 (n=37)	Подгруппа 2 (n=39)	Группа сравнения (3) (n=28)	p*
Общий гомоцистеин, мкМ (<10,9)	10,3 (7,0-14,9)	10,5 (7,0-15,2)	10,2 (6,9-14,3)	8,0 (5,4-10,8)	0,059
Метионин, мкМ (6-40)	24,9 (21,1-28,0)	23,2 (19,9-26,6)	25,6 (22,1-28,1)	27,9 (25,0-33,1)	0,013
Мет /оГци	2,62 (1,60-3,54)	2,60 (1,35-3,67)	2,82 (1,87-3,31)	3,47 (2,82-5,94)	0,0081
Аргинин, мкМ (32-138)	67,0 (58,0-81,5)	66,6 (58,1-78,1)	67,3 (58,8-82,2)	78,0 (60,7-93,0)	0,44
Лизин, мкМ (83-255)	208 (167-234)	193 (161-217)	219 (182-248)	182 (147-227)	0,048

Примечание. \* – Данные представлены в виде медианы и квартилей. Достоверность различий между подгруппами пациентов и группой сравнения оценивали с помощью теста Краскела-Уоллиса. Результаты попарного сравнения (тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони) отражены в тексте.

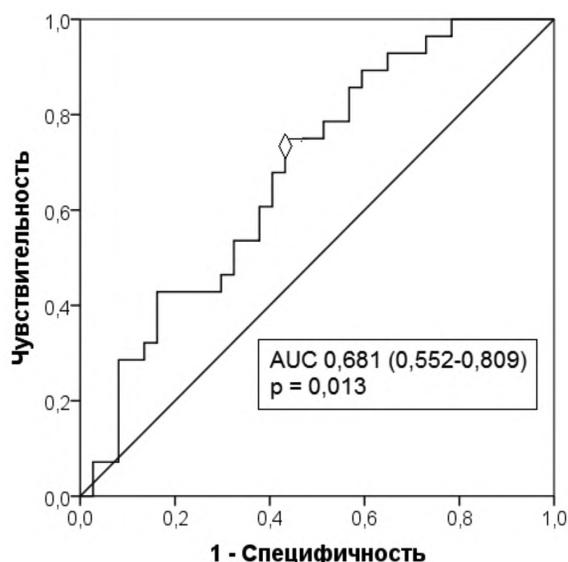


Рис. 4. ROC-кривая диагностической способности показателя Мет/оГци в модели «здоровый (группа 3) – больной ХБП (подгруппа 1)». Отмеченная на графике точка J определяет значение «Cut off» Мет/оГци, соответствующее 3,08.

1 с протеинурией оно оказалось достоверно ниже – 2,60 (1,35-3,67;  $p = 0,040$ ) (табл. 2). При ROC-анализе определено значение точки отсечения для рассма-

триваемого соотношения Мет/оГци равное 3,08 (чувствительность 68%, специфичность 60%) (рис. 4).

Все значения соотношения Мет/оГци ниже 3,08 на основании полученных данных следует рассматривать с точки зрения патологических изменений метаболизма этих аминокислот. Использование уровней Мет и оГци по отдельности не позволяют построить достоверную диагностическую модель. Модель же с использованием подгруппы пациентов 2 вместо подгруппы 1 является достоверной (AUC = 0,716;  $p = 0,003$ ) и дает значение точки отсечения Мет/оГци равное 3,36 (чувствительность 61%, специфичность 77%).

**Обсуждение.** Общеизвестным являются значительные нарушения обмена серосодержащих аминокислот при ХБП. Они проявляются повышением уровня оГци, который весьма токсичен в отношении эндотелиоцитов и других клеток [7]. Незаменимая аминокислота Мет также оказывает значительное воздействие на состояние тканей. В одном из проспективных исследований 4156 пациентов обнаружено, что пониженные уровни Мет в плазме связаны с риском развития инфаркта миокарда [20]. Это согласуется с результатами исследований на клеточных моделях, в которых показано, что клетки в культуре тканей переходят к апоптозу, если содержание Мет во внеклеточной среде падает ниже 25 мкМ [10]. В этом случае возникает эффект гипометилирования, веду-

щий к дестабилизации генома. Содержание Мет в плазме или сыворотке крови по данным ведущих руководств по клинической лабораторной диагностике может колебаться в очень широких пределах от 6 до 40 мкМ [21]. При рассмотрении же однородных групп пациентов или динамики Мет у отдельных пациентов уровень этого показателя в плазме крови, взятой натощак, группируется в узком диапазоне концентраций [22-25]. В свете современных данных, в случае содержания Мет во внеклеточных средах ниже 25 мкМ, следует ожидать неблагоприятные условия для проявления активности трансметилаз.

Ткани почек оказывают значительное влияние на уровень оГци в плазме крови, так как путь утилизации этого метаболита путем транссульфирования в организме ограничен тканями почек, печени, мозга и поджелудочной железы [26]. Этот метаболический путь, по-видимому, нарушается параллельно снижению СКФ, в особенности, если наблюдается протеинурия (см. табл. 2, рис. 1). Следует отметить, что возрастание уровня оГци при ХБП, не может быть компенсировано в достаточной мере за счет реметилирования Гци в Мет в реакциях, катализируемых метилентетрагидрофолатредуктазой (МТГФР) [27], что наблюдается при прогрессировании ХБП [28]. Отчасти это можно объяснить тем, что при ХБП нарушается образование почечного фактора стимуляции реабсорбции и всасывания фолиевой кислоты в кишечнике [29]. Реметилирование Гци с образованием Мет представлено, прежде всего, в ткани печени. Как показывают многочисленные исследования, несмотря на сохранение метаболической функции печени, при нарушении функций почек реакций реметилирования часто недостаточно для нормализации уровня оГци. В нашем исследовании показано, что при ХБП наблюдается коррелирующее с СКФ понижение уровня Мет в системном кровотоке. За счет этого у лиц с одновременным повышением уровня оГци и снижением содержания Мет может наблюдаться системное полиорганное торможение реакций метилирования. Данное исследование показало, что у пациентов с АГ и рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соотношение Мет/оГци составило 3,47 (2,82-5,94), а уровень Мет у них колебался в пределах 27,9 (25,0-33,1) мкМ, тогда как у пациентов в подгруппе 1 с ХБП и протеинурией уровни Мет были достоверно ниже, а соотношение Мет/оГци составило в среднем 2,62 (1,60-3,54). Согласно ROC-анализу, у пациентов с ХБП и протеинурией наблюдается уровень Мет/оГци ниже 3,08 (рис. 4), а в группе пациентов без протеинурии, но с СКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдается соотношение Мет/оГци менее 3,36. Таким образом, при прогрессировании ХБП наблюдается не только повышение уровней оГци в крови, но и снижение содержания Мет. Эти лабораторные показатели характеризуют роль почек в обеспечении условий гомеостаза серосодержащих аминокислот.

Развитие нарушений метаболических функций почек с понижением соотношения Мет/оГци в конечном итоге вызовет торможение метилирования различных субстратов. Мы показали, что снижение СКФ, в осо-

бенности при протеинурии сопровождается понижением уровня Мет, при этом соотношение Мет/оГци снижается с очень высокой статистической значимостью. Наибольшее влияние снижение указанного соотношения может оказать на ткани нервной системы, в которых использование метильных групп особенно велико. В частности, метилирование является критическим этапом при биосинтезе миелина [14]. Известно, что не только гипометилирование вследствие снижения уровня Мет и повышения уровня Гци, но и гиперметилирование приводят к патогенетическим последствиям при сердечно-сосудистых заболеваниях вследствие нарушений эпигенетических реакций метилирования ДНК и белков [9, 20, 30, 31].

Одновременное определение уровней Мет и оГци не часто используют в лабораторной медицине. Несмотря на очевидную метаболическую взаимосвязь этих серосодержащих аминокислот, их совместное определение и анализ связей с другими метаболическими изменениями проводятся редко. В данной работе показана связь этих показателей с функциональным состоянием тканей почек. Данные литературы свидетельствуют о том, что, в отличие от серосодержащих аминокислот, нарушение гомеостаза других аминокислот при прогрессировании АГ с развитием экскреторной дисфункции почек, связано, как правило, с ухудшением трансмембранного переноса, а не внутриклеточного метаболизма [13, 32, 33]. В данном исследовании показано, что сдвиг в содержании Мет и оГци в крови выражен в большей мере, чем – Арг или Лиз. На уровень серосодержащих аминокислот наряду с трансмембранным транспортом оказывает влияние также и метаболическая функция почек. Как показано в настоящей работе, по мере снижения СКФ и прогрессирования протеинурии поддержание баланса Мет/оГци в крови выше 3,08 затрудняется. Для практического определения нарушения метаболической функции почек можно использовать показатель Мет/оГци, отражающий состояние метаболических путей метилирования и реметилирования в организме. Диагностическое значение Мет и оГци и их соотношения в крови при патологических состояниях, сопровождающихся гиперметилированием, ещё предстоит изучить. Так как коррекцию заторможенного пути метилирования Гци в Мет проводят, дозируя приём фолиевой кислоты и бетаинов, лабораторный критерий достижения соотношения Мет/оГци выше 3,36 при содержании метионина выше 25 мкМ можно считать целевой характеристикой для ведения пациентов с нарушением баланса серосодержащих аминокислот. Таким образом, в настоящей работе приведены количественные характеристики метаболической функции почек в отношении Мет и оГци при ХБП.

**Выводы.** При прогрессировании ХБП наблюдается как повышение уровня оГци, так и снижение уровня Мет. Снижение соотношения Мет/оГци ниже 3,08 характерно для пациентов с ХБП и протеинурией, а для пациентов со снижением СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> это соотношение в большинстве случаев ожидается ниже 3,36. Одновременное повышение оГци и снижение уровня Мет в крови выражено в большей степе-

ни у пациентов с протеинурией и коррелирует с ней. Нарушение метаболической функции почек при ХБП сопровождается значительным влиянием на соотношение Мет/оГци, что предопределяет нарушение условий трансметилирования в различных тканях.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5, 6, 9-16, 18, 20-24, 26-32  
см. REFERENCES)

1. Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Яшков Ю.И., Бордан Н.С., Ставровская, Е.В., Бекузаров Д.К. и др. Изменение метаболических показателей и скорости клубочковой фильтрации у больных морбидным ожирением после бариатрических операций. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (6): 53–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000674.
2. Михайлова Н.А. Значение малобелковой диеты и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в контроле над карбамилрованием белков и токсическими эффектами мочевины при хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (6): 729–35. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200915;
3. Шоломова В.И., Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Бровко М.Ю., Краснова Т.Н., Сагинова Е.А. и др. Формирование метаболических нарушений, артериальной гипертензии и хронической болезни почек у пациентов с избыточной массой тела: вклад полиморфизма генов ангиотензина, NO-синтазы, интерлейкинов-1β и -6. *Технологии живых систем*. 2018; 15(1): 20–8.
4. Бобкова И.Н., Камышова Е.С., Чеботарева Н.В. Проба Реберга-Тареева в оценке скорости клубочковой фильтрации. *Терапевтический архив*. 2021; 93(10): 1246–8. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201119.
7. Бурденный А.М., Логинов В.И., Заварыкина Т.М., Брага Э.А., Кубатиев А.А. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний. *Генетика*. 2017; 53(5): 526–40.
8. Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Иванов Н. В., Макаренко М. В. И др. Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(2): 141–9. DOI:10.18705/1607-419X-2017-23-2-141-149.
17. Жлоба А.А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2009; 26(1): 49–60.
19. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Шипаева К.А. Способ определения содержания гомоаргинина в плазме крови и других биологических жидкостях человека. Патент РФ № 2609873; 2017.
25. Субботина Т.Ф., Жлоба А.А., Алексеевская Е.С., Бируля И.В. Интерпретация аминокислотного профиля плазмы крови с использованием полимаркерного подхода. *Ученые записки СПбГМУ*. 2015; 22(4): 76–80.
33. Полушин Ю. С., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Жлоба А. А. Влияние общей анестезии на метаболизм метионина в период искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(4): 59–68. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-59-68.

## REFERENCES

1. Gussaova S.S., Bobkova I.N., Yashkov Yu.I., Bordan N.S., Stavrovskaya, E.V., Bekuzarov D.K. et al. Changes in metabolic parameters and glomerular filtration rate in patients with morbid obesity after bariatric surgery. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (6): 53–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000674. (in Russian)
2. Mikhaylova N.A. The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93 (6): 729–35. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200915. (in Russian)
3. Sholomova V.I., Samokhodskaya L.M., Balatskiy A.V., Brovko M.Yu., Krasnova T.N., Saginova E.A. et al. Progression of meta-

4. Bobkova I.N., Kamyshova E.S., Chebotareva N.V. The Rehberg-Tareev test in assessing the glomerular filtration rate. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93(10): 1246–8. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201119. (in Russian)
5. Wang Y.N., Xia H., Song Z.R., Zhou X.J., Zhang H. (2022) Plasma homocysteine as a potential marker of early renal function decline in IgA nephropathy. *Front. Med.* 2022; 9: 812552. DOI: 10.3389/fmed.2022.812552.
6. Zuhra K., Augsburg F., Majtan T, Szabo C. Cystathionine-β-synthase: molecular regulation and pharmacological inhibition. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 697. DOI:10.3390/biom10050697.
7. Burdeny A.M., Loginov V.I., Braga E.A., Kubatiev A.A., Zavar'ykina T.M. The role of molecular genetic alterations in genes involved in folate and homocysteine metabolism in multifactorial diseases pathogenesis. *Genetika*. 2017; 53 (5): 528–41. (in Russian)
8. Khudyakova N.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N., Smirnov V.V., Ivanov N.V., Makarenko M.V. et al. Hyperhomocysteinemia in men with metabolic syndrome and early stages of chronic kidney disease. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017; 23(2): 141–9. DOI:10.18705/1607-419X-2017-23-2-141-149. (in Russian)
9. Yi P., Melnyk S., Pogribna M., Pogribny I.P., Hine R.J., James S.J. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(38): 29318–23. DOI: 10.1074/jbc.M002725200.
10. Shiraki N., Shiraki Y., Tsuyama T., Obata F., Miura M., Nagae G. et al. Methionine metabolism regulates maintenance and differentiation of human pluripotent stem cells. *Cell Metab.* 2014; 19(5): 780–94. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.017.
11. Yu D., Yang S.E., Miller B.R., Wisinski J.A., Sherman D.S., Brinkman J.A. et al. Short-term methionine deprivation improves metabolic health via sexually dimorphic, mTORC1-independent mechanisms. *FASEB J*. 2018; 32(6): 3471–82. DOI: 10.1096/fj.201701211R.
12. Yamamoto J., Inubushi S., Han Q., Tashiro Y., Sugisawa N., Hamada K. et al. Linkage of methionine addiction, histone lysine hypermethylation, and malignancy. *iScience*. 2022; 25(4): 104162. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104162.
13. Mahbub M.H., Yamaguchi N., Takahashi H., Hase R., Yamamoto H., Kikuchi S. et al. Relationship of reduced glomerular filtration rate with alterations in plasma free amino acids and uric acid evaluated in healthy control and hypertensive subjects. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 10252. DOI: 10.1038/s41598-019-46598-7.
14. Goulart V.A.M., Sena M.M., Mendes T.O., Menezes H.C., Cardeal Z.L., Paiva M.J.N. et al. Amino acid biosignature in plasma among ischemic stroke subtypes. *Biomed. Res. Int*. 2019; 2019: 8480468. DOI: 10.1155/2019/8480468.
15. Szpetnar M., Hordyjewska A., Malinowska I., Golab P., Kurzepa J. The fluctuation of free amino acids in serum during acute ischemic stroke. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2016; 29(4): 151–4.
16. Vinknes K.J., Refsum H., Turner C., Khaw K.T., Wareham N.J., Forouhi N.G. et al. Plasma sulfur amino acids and risk of cerebrovascular diseases: a nested case-control study in the EPIC-norfolk cohort. *Stroke*. 2021; 52(1): 172–80. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029177.
17. Zhloba A.A. Laboratory diagnosis of hyperhomocysteinemia. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2009; 26(1): 49–60. (in Russian)
18. Zhloba A.A., Subbotina T.F. Homocysteinylolation score of high molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014; 46(4): 893–9.
19. Zhloba A.A., Subbotina T.F., Shipaeva K.A. The way for determining the content of homoarginine in blood plasma and other biological fluids of human. Патент РФ N 2609873; 2017. (in Russian)
20. Dhar I., Lysne V., Seifert R., Svingen G.F.T., Ueland P.M., Nygård O.K. Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: Effect modification by established risk factors. *Atherosclerosis*. 2018; 272: 175–81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.038.
21. Laposata's Laboratory Medicine: Diagnosis of Disease in the Clinical Laboratory. 3<sup>rd</sup> ed. Laposata M., ed.; 2019, McGraw Hill.

BIOCHEMISTRY

- Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2503&sectionid=201361245> (Accessed 27 August 2022).
22. Corso G. Serum amino acid profiles in normal subjects and in patients with or at risk of Alzheimer dementia. *Dement. Geriatr.Cogn. Dis. Extra.* 2017; 7(1): 143–59. Published online 2017 May 4. DOI: 10.1159/000466688.
  23. Geidenstam N., Magnusson M., Danielsson A.P.H., Gerszten R.E., Wang T.J., Reinius L.E. et al. Amino acid signatures to evaluate the beneficial effects of weight loss. *Int. J. Endocrinol.* 2017: 6490473. DOI:10.1155/2017/6490473.
  24. Dhar I., Svingen G.F.T., Ueland P.M., Lysne V., Svenningsson M.M., Tell G.S. et al. Plasma cystathionine and risk of incident stroke in patients with suspected stable angina pectoris. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(17): e008824.
  25. Subbotina T.F., Zhloba A.A., Alekseevskaya E.S., Birulya I.V. Interpretation of plasma amino acid profile using multiple marker approach *Uchenye Zapiski SPbGMU.* 2015; 22(4): 76-80. (in Russian)
  26. Hine C., Mitchell J.R. Calorie restriction and methionine restriction in control of endogenous hydrogen sulfide production by the transsulfuration pathway. *Exp. Gerontol.* 2015; 68: 26-32. DOI: 10.1016/j.exger.2014.12.010.
  27. Stipanuk M.H. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annu. Rev. Nutr.* 2004; 24: 539-77. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132418.
  28. Krumdieck C.L., Prince C.W. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: implications for the morbidity of aging. *J. Nutr.* 2000; 130(2S Suppl): 365S-368S. DOI: 10.1093/jn/130.2.365S.
  29. Yang C., Wijerathne C.U.B., Tu G.W., Woo C.W.H., Siow Y.L., Madduma Hewage S. et al. Ischemia-reperfusion injury reduces kidney folate transporter expression and plasma folate levels. *Front Immunol.* 2021;12: 678914. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678914.
  30. Xiao Y., Su X., Huang W., Zhang J., Peng C., Huang H. et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015; 67: 158-66.
  31. Santana Bezerra H., Severo de Assis C., Dos Santos Nunes M.K., Wanderley de Queiroga Evangelista I., Modesto Filho J., Alves Pegado Gomes C.N. et al. The MTHFR promoter hypermethylation pattern associated with the A1298C polymorphism influences lipid parameters and glycemic control in diabetic patients. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019; 11: 4. DOI: 10.1186/s13098-019-0399-9.
  32. Maltais-Payette I., Boulet M.M., Prehn C., Adamski J., Tchernof A. Circulating glutamate concentration as a biomarker of visceral obesity and associated metabolic alterations. *Nutr. Metab. (Lond).* 2018; 15: 78. DOI: 10.1186/s12986-018-0316-5.
  33. Polushin Yu. S., Subbotina T. F., Molchan N. S., Zhloba A. A. The impact of general anesthesia on methionine metabolism during cardiopulmonary bypass. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020; 17(4): 59-68. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-59-68. (in Russian)