

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.153.478.6-055.1:616.61

Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек

Н. В. Худякова¹, И. Ю. Пчелин¹, А. Н. Шишкин¹,
В. В. Смирнов², Н. В. Иванов³, М. В. Макаренко⁴,
В. К. Байрашева⁵, К. Г. Старосельский⁶

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства чрезвычайных ситуаций Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Худякова Наталья Валерьевна,
ФГБОУ ВО СПбГУ,
Университетская наб., д. 7–9,
Санкт-Петербург, Россия, 199034.
E-mail: uhs83@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
10.03.17 и принята к печати 20.04.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить состояние обмена гомоцистеина (ГЦ) у мужчин с хронической болезнью почек (ХБП) С1–С2 стадий и метаболическим синдромом (МС) в зависимости от наличия в его составе начальных нарушений углеводного обмена (НУО). **Материалы и методы.** В исследование включено 79 мужчин с ХБП С1–С2 и МС. Рассматривались две группы: основная — пациенты с ХБП С1–С2 и НУО в составе МС (n = 44) и группа сравнения — с ХБП С1–С2 и МС без НУО (n = 35). У всех больных, помимо исследований, необходимых для подтверждения стадии ХБП и уточнения вида НУО, проведено определение уровней ГЦ в крови с изучением генетических полиморфизмов, ассоциированных с гипергомоцистеинемией (ГГЦ). **Результаты.** Повышение уровня ГЦ было выявлено у 82,3 % больных, значимых межгрупповых различий не наблюдалось. ГГЦ у мужчин при МС и ХБП С1–С2 в 90,0 %

случаев была ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. Установлена высокая распространенность полиморфизма генов метионин-синтетазы-редуктазы (MTRR), метионин-синтетазы (MTR), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) среди обследованных больных. В группе сравнения выявлены положительные симбатные зависимости между креатинином и гомоцистеином ($rs = 0,4$; $p < 0,05$). **Заключение.** У большинства мужчин с МС и ХБП С1–С2 наблюдается ГЦ, которая, как правило, ассоциирована с полиморфизмом генов, регулирующих обмен ГЦ. Степень повышения ГЦ в крови при начальных стадиях почечной дисфункции не зависит от наличия НУО в составе МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, гипергомоцистеинемия, полиморфизм гена метионин-синтазы-редуктазы MTRR (ЕС 1.16.1.8), полиморфизм гена метионин-синтазы MTR (ЕС 2.1.1.13), полиморфизм гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (ЕС 1.5.1.20)

Для цитирования: Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Иванов Н. В., Макаренко М. В., Байрашева В. К., Старосельский К. Г. Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):141–149. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-141-149

Hyperhomocysteinemia in men with metabolic syndrome and early stages of chronic kidney disease

N. V. Hudiakova¹, I. Y. Pchelin¹, A. N. Shishkin¹, V. V. Smirnov², N. V. Ivanov³, M. V. Makarenko⁴, V. K. Bayrasheva⁵, K. G. Staroselsky⁶

¹ Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

³ North-West State Medical University named after I. I. Metchnikov, St Petersburg, Russia

⁴ The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St Petersburg, Russia

⁵ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

⁶ Municipal Hospital № 26, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Hudiakova,
Saint-Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya embankment,
St Petersburg, 199034 Russia.
E-mail: uhs83@mail.ru

Received 10 March 2017;
accepted 20 April 2017.

Abstract

Objective. We investigated homocysteine metabolism in men with early stages of chronic kidney disease (CKD) and metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** A total of 79 men were selected and divided into two groups, i. e. CKD C1–C2 degree and MS with abnormal carbohydrate metabolism (main group, $n = 44$) and CKD C1–C2 degree and MS with normal carbohydrate metabolism (control group, $n = 35$). We assessed serum levels of fasting and postprandial glucose, HbA1c, insulin, C-peptide, homocysteine. We also studied polymorphisms of the genes encoding homocysteine metabolism-related enzymes. **Results.** 82,3% patients had elevated serum levels of homocysteine with no significant differences between the groups. 90,0% cases of hyperhomocysteinemia (HHC) in men with CKD C1–C2 degree and MS were associated with polymorphism of the genes encoding homocysteine metabolism-related enzymes. In men with CKD C1–C2 degree and MS with normal carbohydrate metabolism we found positive correlations between creatinine and homocysteine ($rs = 0,4$; $p < 0,05$). **Conclusions.** The majority of men with MS and CKD C1–C2 degree have hyperhomocysteinemia

that is usually determined by genetic factors. Serum level of homocysteine at the initial stages of renal dysfunction does not depend on the state of carbohydrate metabolism in MS.

Key words: metabolic syndrome, chronic kidney disease, hyperhomocysteinemia, polymorphisms of genes of MTRR (EC 1.16.1.8), MTR (EC 2.1.1.13), MTHFR (EC 1.5.1.20)

For citation: Hudiakova NV, Pchelin IY, Shishkin AN, Smirnov VV, Ivanov NV, Makarenko MV, Bayrasheva VK, Staroselsky KG. Hyperhomocysteinemia in men with metabolic syndrome and early stages of chronic kidney disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):141–149. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-141-149

Введение

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС), с одной стороны, обусловлена его стремительным ростом распространенности, с другой — многообразием ассоциированных с ним состояний, вносящим дополнительный вклад в формирование микро- и макроангиопатий, являющихся основной причиной инвалидизации и смерти у больных с МС [1–3]. Одним из органов-мишеней при метаболических нарушениях являются почки. Более того, нередко именно почечная патология определяет кардиоваскулярный прогноз [2], в связи с чем особую значимость у этих больных приобретает поиск маркеров сосудистого повреждения. Среди нетрадиционных предикторов при МС и хронической болезни почек (ХБП) важное место занимает гипергомоцистеинемия (ГГЦ). ГГЦ ассоциирована как с риском формирования МС и его осложнений [3–5], так и с прогрессирующей дисфункцией почек [1, 5–10]. В настоящее время особое значение уделяется изучению маркеров, ассоциированных с изменениями в системе гемостаза, являющихся одним из наиболее значимых звеньев в патогенезе сосудистых катастроф. Однако влияние отдельных составляющих МС, в частности, начальных нарушений углеводного обмена (НУО), на метаболизм гомоцистеина (ГЦ) у пациентов с ранними стадиями ХБП исследовано недостаточно. **Целью** настоящей работы являлось изучение состояния обмена данной аминокислоты у мужчин с ХБП С1–С2 стадий и ранними нарушениями углеводного обмена в составе МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 79 мужчин с ХБП С1–С2 стадий и МС. МС диагностировался в соответствии с критериями Международной федерации диабета (2009) [11]. Критериями исключения были тяжелые соматические заболевания — печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указания на наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, сахарного диабета по критериям ВОЗ, нарушения функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестерине-

мия, симптоматические артериальные гипертензии, первичные нефропатии.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная — лица с ХБП С1–С2 стадий и МС с начальными изменениями в углеводном обмене (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам) (n = 44) и группа сравнения — лица с ХБП С1–С2 и МС без нарушений углеводного обмена (n = 35). Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

У всех больных методом иммуноферментного анализа определялась суточная экскреция альбумина с мочой, оценивался уровень креатинина крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI. Стадии ХБП определялись в соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП [1]. Уровень глюкозы в крови натощак и через 2 часа после еды (постпрандиальная гликемия) определялся глюкозооксидазным методом. Сывороточные концентрации С-пептида (референсные значения — 0,3–1,3 пмоль/л) и инсулина (3–25 мМе/л) оценивались натощак. Исследования проводились на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Интегра» фирмы Roche (Швейцария). Для определения инсулинорезистентности использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). $\text{НОМА-IR} = \text{Инсулин натощак (мМе/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Нормальным считали $\text{НОМА-IR} < 2,0$. Методом иммуноферментного анализа определялись уровни гликированного гемоглобина (4–6,0%). ГЦ определялся иммунохимическим методом (5–12 мкмоль/л).

Молекулярно-генетический анализ аллельных полиморфизмов, ассоциированных с нарушением обмена ГЦ, проводился методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» с использованием стандартизованных комплектов реагентов для определения генетических полиморфизмов производства НПО «ДНК-технологии».

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS 20 и программы Microsoft Excel 14.0. Межгрупповые различия

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Параметр	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 35)
Возраст, годы	65,1 ± 1,4	67,0 ± 1,5
ИМТ, кг/м ²	30,1 ± 0,8**	25,6 ± 0,70
ОТ, см	100,4 ± 1,7	96,6 ± 2,5

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ** — $p < 0,01$.

ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Параметр	Основная группа (n = 44)	Группа сравнения (n = 35)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,97 ± 0,10**	4,69 ± 0,10
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,46 ± 0,40**	5,50 ± 0,20
Инсулин натощак, мМЕ/л,	10,67 ± 0,90**	5,72 ± 0,50
С-пептид натощак, пмоль/л	1,14 ± 0,10**	0,69 ± 0,01
Гликированный гемоглобин, %	5,97 ± 0,10**	4,69 ± 0,10
Индекс НОМА-IR	2,83 ± 0,50**	1,19 ± 0,20
СКФ СКД-ЕPI, мл/мин	84,52 ± 2,70	83,91 ± 2,51
Креатинин, мкмоль/л	83,39 ± 3,12	80,91 ± 2,80
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,85 ± 1,10	14,99 ± 1,30
Суточная альбуминурия, мг	38,76 ± 7,00	31,54 ± 18,65

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ** — $p < 0,01$.

по количественным показателям оценивались с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (rs). Направленность связей оценивалась по знаку коэффициента корреляции. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Средние значения лабораторных показателей пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 2.

Из представленных данных следует, что пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и почечной функции, но при этом имели различные метаболические профили.

Определена высокая частота ГГЦ у мужчин с МС. Так, из 79 обследованных пациентов повышенный уровень ГЦ в крови выявлялся у 82,3% (84,1% в основной группе и 80,0% в группе сравнения). Значимых межгрупповых различий по уровню данной аминокислоты в плазме крови выявлено не было. 33 пациентам проведено генетическое исследование полиморфизмов, ассоциированных с ГГЦ. Для проведения генодиагностики больные были выбраны случайно из числа тех, у кого вы-

являлась ГГЦ. У пациентов с МС генетические аномалии выявлялись в 90% случаев (30 человек), в виде мутации генов MTRR, полиморфизма A66G (гетерозиготное состояние — 16 человек, гомозиготное — 7), MTR, полиморфизма A2756 G (гетерозиготное состояние — 14 человек, гомозиготное — 0), MTHFR, полиморфизма C677 T (гетерозиготное состояние — 14 человек, гомозиготное — 3), MTHFR, полиморфизма A1298 C (гетерозиготное состояние — 7 человек, гомозиготное — 3).

При метаболических нарушениях ГГЦ, обусловленная наличием одной точечной мутации, встречалась в 23% случаев, сочетанием двух — в 43%, трех — в 17%, четырех — в 17%.

Значимых межгрупповых различий по уровню креатинина, СКФ и альбуминурии обнаружено не было, однако у мужчин с ХБП С1–С2 стадий и МС без нарушений углеводного обмена концентрация креатинина положительно коррелировала с уровнем ГЦ (rs = 0,4; $p < 0,05$).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования нами был оценен обмен ГЦ у мужчин с разнокомпонентным МС при начальных стадиях ХБП. Особая актуальность изучаемой проблемы у этих пациентов с одной стороны определяется связью ГГЦ с по-

чечной дисфункцией, с другой стороны — с формированием компонентов и осложнений МС [3–10]. Полученные нами данные указывают на то, что метаболические нарушения в сочетании с начальным снижением функции почек сопряжены с высокой частотой выявления нарушений метаболизма ГЦ, что согласуется с данными литературы [12–14]. Однако повышение уровня ГЦ в крови у этих больных лишь отчасти можно объяснить снижением клиренса данной аминокислоты, недостаточным поступлением и/или усвоением витаминов группы В, побочными эффектами лекарственной терапии в условиях неизбежной полипрагмазии. Вероятно, более значимая роль в развитии ГЦ у пациентов с МС и начальными стадиями ХБП принадлежит генетическим дефектам в ферментативных системах, регулирующих метаболизм данной аминокислоты [15]. У большинства обследованных нами больных выявлены полиморфизмы, ассоциированные с ГЦ. Однако согласно данным литературы не во всех случаях нарушения метаболизма данной аминокислоты связаны с дисфункцией почек, в связи с чем в настоящее время активно обсуждаются вопросы роли генетических дефектов обмена ГЦ в формировании и прогрессировании почечной патологии. Проведено множество исследований, но полученные данные противоречивы. Ряд работ указывает на ассоциацию определенных мутаций в ферментативных системах, регулирующих обмен ГЦ с дисфункцией почек у пациентов с компонентами МС. Египетскими учеными El-Baz R. с соавторами (2012) было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нефропатией по сравнению с больными, имеющими неосложненное течение заболевания, более часто встречаются аллели 677 Т и 1298 С гена МТНFR [16]. Результаты, полученные Zintzaras E. с соавторами (2007), показывают, что гомозиготность по аллели Т в гене МТНFR при сахарном диабете 2-го типа ассоциирована с увеличением риска нефропатии на 65 % по сравнению с генотипом СС [17]. Ukins K. и соавторами было выявлено, что у гетерозигот СТ, по сравнению с гомозиготами СС, ниже клиренс креатинина и выше уровень микроальбуминурии и гомоцистеинемии при сахарном диабете 2-го типа, причем последние два показателя имеют положительную корреляционную связь между собой [18]. В нашем исследовании у мужчин с ХБП С1–С2 стадий и МС без НУО выявляется положительная корреляция между концентрацией креатинина в крови и уровнем ГЦ, что подтверждает взаимосвязь почечной функции с метаболизмом ГЦ. По данным польских ученых, наличие полиморфизма 677 ТТ МТНFR увеличивает риск развития нефропатии при НУО, а также

в 2 раза сокращает срок развития терминальной почечной недостаточности [19]. Исследователи из Египта доказали, что генотипы Т677 Т и С677 Т связаны с наличием микро- и макроальбуминурии, а аллель 1298 С — с появлением макроальбуминурии у больных НУО [16]. Кроме того, исследования Hasegawa G. и соавторов (2003) показали, что присутствие полиморфизма гена МТНFR Т677 Т увеличивает риск развития макроангиопатий у пациентов с НУО и терминальной стадией ХБП [20]. По данным венгерских исследователей Zsom M. и соавторов (2011) наличие генотипа С677 Т не оказывает существенного влияния на риск развития почечной недостаточности, как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [21].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при метаболических нарушениях ГЦ, обусловленная наличием одной точечной мутации, встречается в 23 % случаев, сочетанием двух — в 43 %, трех — в 17 %, четырех — в 17 %. Согласно данным мировой литературы, сочетание нескольких полиморфизмов увеличивает риск развития макроальбуминурии и конверсии микроальбуминурии в макроальбуминурию, а, следовательно, способствует прогрессированию почечной патологии [22, 23]. Ученые Rahimi M. и соавторами (2010) оценили вклад мутаций МТНFR в прогрессию диабетической нефропатии, изучая курдское население западного Ирана. Ими были получены данные о том, что носительство аллелей 677 Т и 1298 С ассоциировано с увеличением риска макроальбуминурии в 4,13 и 5,5 раза соответственно, тогда как наличие обоих маркеров — с его увеличением в 20,4 раза. Микроальбуминурия при наличии двух аллелей возникала в 4,32 раза чаще. Прогрессия нефропатии от микроальбуминурии до макроальбуминурии также наблюдалась более часто при наличии генотипов Т677 Т и С1298 С [22].

Исследователями Nemg R. и соавторами (2010) был проведен анализ влияния полиморфизма С677 Т на развитие диабетической нефропатии у арабского населения Ливана и Бахрейна. Ими было обнаружено, что генотип 677 ТТ чаще встречался у ливанских пациентов с нефропатией по сравнению с больными сахарным диабетом без нефропатии, но для популяции из Бахрейна такой зависимости выявлено не было [24]. El Hajj Chehadeh S. и соавторы (2016) из Объединенных Арабских Эмиратов обнаружили, что наличие аллели 677 Т ассоциировано не только с развитием диабетической нефропатии, но и с цереброваскулярными осложнениями [25].

Однако хорватские ученые Gojo Tomic N. и соавторы (2013) не выявили связи между полиморфизмом гена МТНFR С677 Т и развитием нефропатии

у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В то же время в данном исследовании было обнаружено, что уровень ГЦ выше у пациентов с макроальбинурией, чем у больных с нормоальбинурией, а повышенная концентрация ГЦ ассоциирована с генотипом T677 T только у мужчин [26]. Movva S. и соавторы (2011) обнаружили, что полиморфизм C677 T чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, чем в общей популяции, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. При этом данных о влиянии этого генетического маркера на развитие диабетической нефропатии получено не было [27]. Исследование, проведенное в Турции, также не подтвердило связь полиморфизма C677 T с развитием диабетической нефропатии [28]. Maeda M. и соавторы (2008) не обнаружили влияния вариантов гена MTHFR на возникновение и прогрессию диабетической нефропатии, что было подтверждено и в других исследованиях [29].

Ряд исследований последних лет указывает на ассоциацию нарушенного обмена ГЦ не только с дисфункцией почек, но и с компонентами МС. Более того, ГЦ некоторыми учеными рассматривается в качестве дополнительного компонента МС [2], другими исследователями эта мысль не разделяется, но подтверждается взаимосвязь ГЦ с количественным составом МС [30, 31]. Нами был оценен уровень ГЦ в крови пациентов с ХБП С1–С2 стадий и МС в составе с НУО и без него. Однако при сравнении данных вышеуказанных групп больных мы не выявили существенных различий по значениям данной аминокислоты, что указывает на отсутствие взаимосвязи между степенью ГЦ и наличием патологии углеводного обмена при метаболических нарушениях, что также согласуется с рядом данных мировой литературы [32]. Неоднозначные результаты получены при изучении связей генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих метаболизм ГЦ с компонентами МС. Египетские ученые выявили взаимосвязь полиморфизма гена MTHFR A1298 C с риском развития сахарного диабета 2-го типа [33]. Также эти данные экспериментально были подтверждены при исследовании в азиатской популяции, но опровергнуты исследованиями населения Кавказа, Тайваня и Марокко [34–36]. Ученые Китая изучили полиморфизмы генов MTHFR 595 человек с сахарным диабетом и пришли к выводу, что с НУО ассоциирована именно T аллель [37]. Однако исследователи El Hajj Chehadeh S. и соавторы (2016) из Объединенных Арабских Эмиратов утверждают, что ни наличие C677 T, ни A1298 C не влияют на заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа, а аллель 677 T ассоциирована с ухудшением метаболического профиля,

в частности, с увеличением уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у пациентов с НУО [25]. Согласно нашим данным, у пациентов с МС и ХБП С1–С2 стадий наблюдалось частое выявление полиморфизмов C677 T MTHFR, A66G MTRR, A2756G MTR. Исследования китайских ученых указывают на то, что именно аллель 677 T гена MTHFR ассоциирована с риском формирования МС, увеличением тощачковой глюкозы, большой окружностью талии, увеличением количества компонентов МС [38]. Кроме того, Zhi X. и соавторы (2016) выявили гендерные особенности у пациентов с компонентами МС. При избыточной массе тела и ожирении у мужчин были более высокие значения липопротеинов низкой плотности у носителей генотипа C677 T MTHFR по сравнению с носителями T677 T MTHFR, а у женщин с полиморфизмом T677 T MTHFR гипертриглицеридемия была более значимой в сравнении с полиморфизмом C677 C MTHFR [39]. Wang H. и соавторами (2014) установлено, что значимость последовательности A66G в гене MTRR в развитии МС определяется только сочетанием его с полиморфизмом T677 T гена MTHFR, а наличие гомозиготности по аллели G в гене MTRR ассоциировано с тощачковой гипергликемией и гипертриглицеридемией [38]. Однако другое исследование утверждает, что у женщин с избыточной массой тела и ожирением генотип G66G MTRR ассоциирован с более высоким уровнем липопротеинов высокой плотности, чем у носительниц A66G генотипа [39]. Российскими учеными установлено, что полиморфные варианты генов MTHFR и MTR у мужчин с ишемической болезнью сердца связаны лишь с уровнем гомоцистеинемии, но их ассоциации метаболическими показателями, такими как избыточная масса тела и уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов получено не было. Кроме того, также не было выявлено зависимости между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и исследуемыми вариантами генотипов генов MTHFR и MTR у этих больных [40]. Данные мировой литературы указывают на то, что около половины населения является гетерозиготными носителями аллели C677 T, а частота гомозигот зависит от популяции и этнической принадлежности и колеблется от 1 % (среди чернокожих Африканского континента и Америки) до 20–35 % (среди жителей Италии, Испании и Мексики). В Европе частота гомозиготной формы C677 T увеличивается с севера на юг. Русская популяция по частоте рассматриваемой мутации занимает промежуточное положение между азиатскими и большинством европейских популяций [41]. Российскими исследователями

установлено, что у каждого второго здорового донора крови Санкт-Петербурга выявляется как мутация С677 Т (42,5% гетерозиготная форма, 3,1% гомозиготная форма), так и мутация А1298 С в гене МТНFR (36,4% гетерозиготная форма, 17,2% гомозиготная форма). Более того, одновременное сочетание двух гетерозиготных мутаций С677 Т и А1298 С отмечается в 23,4% от общей популяции. Данное обстоятельство указывает на то, что рассмотрение данных полиморфизмов в качестве предикторов тромботических событий до настоящего момента остается дискутабельным [42].

Об интенсивности поиска маркеров, ассоциированных с метаболическими нарушениями, свидетельствует большое число научных исследований, которые зачастую имеют диаметрально противоположные результаты, что затрудняет формирование общей концепции о роли молекулярно-генетических детерминант в развитии МС. Настолько противоречивые данные требуют проведения дальнейших целенаправленных исследований с акцентом на строгую рандомизацию групп, в том числе по полу и этнической принадлежности больных с целью уточнения клинической значимости ГГЦ и ассоциированных с ней генетических дефектов в ферментативных системах в формировании метаболических составляющих и их осложнений.

Заключение

У мужчин с МС и ХБП С1–С2 стадий определена высокая частота выявления ГГЦ, которая в 90% случаев ассоциирована с наличием генетических дефектов в ферментативных системах, регулирующих обмен данной аминокислоты. Степень ГГЦ у этих пациентов не зависит от наличия нарушений углеводного обмена в составе МС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5632.2015.7. / The study was supported by the Grant of the President of Russian Federation for the governmental support of young scientists МК-5632.2015.7.

Список литературы / References

1. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к ле-

чению. *Клин. нефрол.* 2012;4:4–26. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu et al. National Guidelines. Chronic kidney disease: main principles of screening, diagnostics, prevention and management. *Klinicheskaya Nefrologiya — Clinical Nephrology.* 2012;4:4–26. In Russian].

2. Худякова Н. В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СПбГУ, 2014. С. 1–154 [Hudjakova NV. The effect of metabolic syndrome components on cardiovascular system in peri-menopausal females: Comparative analysis. PhD Thesis. SPb: SPbGU, 2014. P. 1–154. In Russian].

3. Singh AK, Kari JA. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(2):198–203. doi:10.1097/MNH.0b013e32835dda78

4. Сушкевич Г. Н. Тромбогенерирующие системы при тромбофилиях различного генеза. Медицина неотложных состояний. 2015;6:147–167. [Sushkevich GN. Thrombogenic systems in thrombophilia. *Medicina Neotlozhnyh Sostojanij = Urgent Medicine.* 2015;6:147–167. In Russian].

5. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Никитина Е. А., Смирнов В. В. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Сер. 11.* 2013;3:39–56. [Shishkin AN, Hudjakova NV, Nikitina EA, Smirnov VV. Metabolic syndrome in peri-menopausal females. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta = Bulletin of State St Petersburg University. Ser. 11.* 2013;3:39–56. In Russian].

6. Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Иванов Н. В., Василькова О. Н. Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете. *Нефрология.* 2015;19(6):20–27. [Hudjakova NV, Pchelin IJu, Shishkin AN, Ivanov NV, Vasilkova ON. Hyperhomocysteinemia and cardiorenal anemia syndrome in diabetes mellitus. *Nephrology.* 2015;19(6):20–27. In Russian].

7. Худякова Н. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н., Кулибаба Т. Г., Иванов Н. В., Василькова О. Н. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с гематологическими нарушениями и сердечно-сосудистыми осложнениями при диабетической нефропатии. *Научный аспект.* 2015;3:271–281. [Hudjakova NV, Pchelin IJu, Shishkin AN, Kulibaba TG, Ivanov NV, Vasilkova ON. Association between hyperhomocysteinemia, hematology abnormalities and cardiovascular complications in diabetic nephropathy. *Nauchnyj Aspekt.* 2015;3:271–281. In Russian].

8. Yang T, Chu CH, Hsu CH, Hsieh PC, Chung TC, Bai CH et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(6):532–538. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01607.x

9. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Неворотин А. И., Хохлов С. Е., Сиповский В. Г., Барабанова В. В. и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология.* 2005;9(4):67–74. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, Khokhlov SE, Sipovsky VG, Barabanova VV et al. Hyperhomocysteinemia enhances nephron damage in experimental model of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2005;9(4):67–74. In Russian].

10. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Неворотин А. И., Хохлов С. Е., Сиповский В. Г., Барабанова В. В. и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование). *Нефрология.* 2005;9(3):81–87. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, Khokhlov SE, Sipovsky VG, Barabanova VV et al. Homocystein causes lesions of not only glomerular but also tubular part of the nephron (experimental study). *Nephrology.* 2005;9(3):81–87. In Russian].

11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
12. Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options. *World J Diabetes*. 2014;5(5):697–710. doi:10.4239/wjd.v5.i5.697
13. Mao S, Xiang W, Huang S, Zhang A. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2014;431:206–210. doi:10.1016/j.cca.2014.02.007
14. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Голубев Р. В., Трофименко И. И., Панина И. Ю., Жлоба А. А. и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология*. 2005;9(2):48–52. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Golubev RV, Trofimenko II, Panina IYu, Zhloba AA et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia depending on the stage of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2005;9(2):48–52. In Russian].
15. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Toprak A, Berenson GS. Plasma homocysteine is adversely associated with glomerular filtration rate in asymptomatic black and white young adults: the Bogalusa heart study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(6):315–319. doi:10.1007/s10654-009-9340-0
16. El-Baz R, Settin A, Ismael A, Khaleel AA, Abbas T, Tolba W et al. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2012;13(4):472–477.
17. Zintzaras E, Uhlir K, Koukoulis G, Papathanasiou AA, Stefanidis I. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *J Hum Genet*. 2007;52(11):881–890.
18. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Gen*. 2015;58(1):1–10.
19. Ksiazek P, Bednarek-Skublewska A, Buraczynska M. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit*. 2004;10(2):47–51.
20. Hasegawa G, Obayashi H, Kamiuci K, Nakai M, Kanatsuna T, Yamaguchi M et al. The association between end-stage diabetic nephropathy and methylenetetrahydrofolate reductase genotype with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(3):132–138.
21. Zsom M, Fulop T, Zsom L, Baráth A, Maróti Z, Endreffy E. Genetic polymorphisms and the risk of progressive renal failure in elderly Hungarian patients. *Hemodialysis International*. 2011;15(4):501–508.
22. Rahimi M, Hasanvand A, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mozafari H, Rezaei M et al. Synergistic effects of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on the increased risk of micro- and macro-albuminuria and progression of diabetic nephropathy among Iranians with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(16–17):1333–1339.
23. Jafari Y, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Rezaei M. Interaction of eNOS polymorphism with MTHFR variants increase the risk of diabetic nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus patients. *Mol Cell Biochem*. 2011;353(1–2):23–34.
24. Nemr R, Salman R, Jawad L, Juma EA, Keleshian SH, Almawi WY. Differential contribution of MTHFR C677T variant to the risk of diabetic nephropathy in Lebanese and Bahraini Arabs. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(8):1091–1094.
25. El Hajj Chehadeh S, Jelinek H, Al Mahmeed W, Tay GK, Odama UO, Elghazali GE et al. Relationship between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and complications of type 2 diabetes mellitus in an Emirati population. *Meta Gene*. 2016;9:70–75.
26. Gojo Tomic N, Marusic S, Bozиков V, Kusec R, Bacić-Vrca V, Tadić M. The relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and diabetic nephropathy in croatian type 2 diabetic patients. *Coll Antropol*. 2013;37(3):789–793.
27. Movva S, Alluri R, Venkatasubramanian S, Vedicherla B, Vattam KK, Ahuja YR et al. Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2011;15(4):257–261.
28. Eroglu Z, Erdogan M, Tetik A, Karadeniz M, Cetinalp S, Kosova B et al. The relationship of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(8):621–624.
29. Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Motomura T, Nishida M, Nonen S et al. MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diab Compl*. 2008;22(2):119–125.
30. Пчелин И. Ю., Гапешин Р. А., Худякова Н. В., Байрашева В. К. Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клинико-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией. *Juvenis Scientia*. 2016;6:14–18. [Pchelin IYu, Gapeshin RA, Hudiakova NV, Bai rasheva VK. Hyperhomocysteinemia and diabetic nephropathy: the effect of genetic factors, clinical and pathogenic relations with inflammation and anemia. *Juvenis Scientia*. 2016;6:14–18. In Russian].
31. Zendjabil M, Abbou O, Chellouai Z. Association between metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia in an Algerian population. *Ann Pharm Fr*. 2017;75(1):54–58. doi:10.1016/j.pharma.2016.05.001
32. Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(2):185–194.
33. AbdRaboh NR, Badr S, Ali S. Prevalence of methylene-tetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2013;14(1):87–93.
34. Yan Y, Liang H, Yang S, Wang J, Xie L, Qin X et al. Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism and diabetes risk: evidence from a meta-analysis. *Renal Failure*. 2014;36(7):1013–7.
35. Chang Y, Fu W, Wu Y, Yeh CJ, Huang CN, Shiau MY. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetic mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(17–18):1370–1374.
36. Benrahma H, Abidi O, Melouk L, Ajjemami M, Rouba H, Chadli A, et al. Association of the C677T polymorphism in the human methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with the genetic predisposition for type 2 diabetes mellitus in a Moroccan population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012;16(5):383–387.
37. Wang H, Hu C, Xiao SH, Wan B. Association of Tagging SNPs in the MTHFR gene with risk of type 2 diabetes mellitus and serum homocysteine levels in a Chinese Population. *Dis Markers*. 2014;2014:725731:6. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/725731>

38. Yang B, Fan S, Zhi X, Wang D, Li Y, Wang Y et al. Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control study in Northern China. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):21687–21702. doi:10.3390/ijms151221687

39. Zhi X, Yang B, Fan S, Wang Y, Wei J, Zheng Q et al. Gender-specific interactions of MTHFR C677T and MTRR A66G polymorphisms with overweight/obesity on serum lipid levels in a Chinese Han population lipids in health and disease. 2016;15(1):185. doi:10.1186/s12944-016-0354-9

40. Бергер У.В., Ларионова В.И., Черкашин Д.В. Структурные полиморфизмы C677 T в гене 5,10 метилентетрагидрофолатредуктазы и A2756G в гене метионинсинтазы у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014;4(48):98–104. [Berger UV, Larionova VI, Cherkashin DV. Structural polymorphisms C677T of the gene 5,10-methyltetrahydrofolate reductase and gene A2756G of methionine synthetase in males with coronary artery disease. *Vestnik Rossijskoi Voenno-Medicinskoi Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2014;4(48):98–104. In Russian].

41. Панкова Е.Е., Зинченко Л.В., Матулович С.А., Голубцов В.И. Полиморфизм гена C677 T MTHFR как фактор риска врожденной патологии у потомства. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;111(6):144–147. [Pankova EE, Zinchenko LV, Matulevich SA, Golubtsov VI. Polymorphism of the gene C677T MTHFR as a risk factor for congenital diseases. *Kubanskiy Nauchnyy Medicinskiy Vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2009;111(6):144–147. In Russian].

42. Колосков А.В., Филиппова О.И., Лыщев А.А., Батурина О.А., Васильева М.Ю., Гуляихина Д.Е. и др. Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210A) и гена MTHFR (C677 T И A1298 C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга. *Гематология.* 2015;16:682–689. [Koloskov AV, Filippova OI, Lishev AA, Baturina OA, Vasilieva MY, Gulyaikhina DE et al. Frequency of polymorphism of the gene V (A506G), gene of prothrombin (G20210A) and gene MTHFR (C677T I A1298C) in healthy blood donors in St Petersburg. *Gematologia = Hematology.* 2015;16:682–689. In Russian].

Информация об авторах

Худякова Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, специалист кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Пчелин Иван Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Смирнов Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и ВПТ ГБОУ ВПО СПбГПМУ;

Иванов Никита Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Макаренко Марина Васильевна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист терапевтического отделения поликлиники ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России;

Байрашева Валентина Кузьминична — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Старосельский Константин Георгиевич — заведующий отделением диализа СПб ГБУЗ «Городская больница № 26».

Author information

Natalia V. Hudiakova, MD, PhD, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University;

Ivan Y. Pchelina, MD, PhD, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University;

Alexandr N. Shishkin, MD, PhD, Professor, Head, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University;

Victor V. Smirnov, MD, PhD, Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology and Military-Field Therapy, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Nikita V. Ivanov, MD, PhD, Endocrinology Department named after V.G. Baranov, North-West State Medical University named after I. I. Metchnikov;

Marina V. Makarenko, MD, PhD, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine;

Valentina K. Bayrasheva, MD, PhD, Researcher, Scientific Laboratory of Metabolic Syndrome, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Konstantin G. Staroselsky, MD, Head, Dialysis Department, Municipal Hospital № 26.