

Гомоцистеин при хронической болезни почек: клиничко-диагностические аспекты

И. Т. Муркамилов^{1,4}, К. А. Айтбаев², В. В. Фомин³, Ж. А. Муркамилова⁴, И. О. Кудайбергенова¹, Ф. А. Юсупов⁵, З. А. Айдаров¹

¹Учреждение «Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева», г. Бишкек, Кыргызская Республика

²Учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Минздраве КР», г. Бишкек, Кыргызская Республика

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина», г. Бишкек, Кыргызская Республика

⁵Учреждение «Ошский государственный университет», г. Ош, Кыргызская Республика

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) относится к числу наиболее распространенных патологий во всем мире. При ХБП увеличивается сердечно-сосудистый риск и повышается смертность. В представленной статье изложена роль гомоцистеина как лабораторного маркера почечной недостаточности и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин – это тиолсодержащая аминокислота, представляющая собой промежуточный продукт обмена метионина, который метаболизируется двумя путями: за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина B₆, или реметилирования, происходящего в присутствии витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. В норме у взрослого человека концентрация общего гомоцистеина в плазме крови не превышает 15 мкмоль/л. Показано, что при ХБП гипергомоцистеинемия наблюдается еще на начальных стадиях и ее частота увеличивается на пред- и диализных этапах заболевания. Гипергомоцистеинемия провоцирует дисфункцию эндотелия, ускоряет системный атеросклероз, повышает риск атеротромботических осложнений. Оценка уровня гомоцистеина в плазме крови может быть полезной в стратификации нефрокардио- и цереброваскулярного риска при ХБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гомоцистеин, почечная недостаточность, эндотелий, оксид азота, атеросклероз, тромбоз, инфаркт миокарда.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Homocysteine in chronic kidney disease: Clinical diagnostic aspects

I. T. Murkamilov^{1,4}, K. A. Aitbaev², V. V. Fomin³, Zh. A. Murkamilova⁴, I. O. Kudaibergenova¹, F. A. Yusupov⁵, Z. A. Aidarov¹

¹Kyrgyz State Medical Academy n.a. I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

²Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most common pathologies worldwide. With CKD, cardiovascular risk increases and mortality rises. The article presents the role of homocysteine as a laboratory marker of renal failure and the development of cardiovascular disease. Homocysteine is a thiol-containing amino acid, which is an intermediate product of methionine metabolism, which is metabolized in two ways: due to the transfer of the sulfate group, which occurs in the presence of vitamin B₆, or remethylation, which occurs in the presence of vitamin B₁₂ and folic acid. Normally, in an adult, the concentration of total homocysteine in blood plasma does not exceed 15 μmol/L. It has been shown that with CKD, hyperhomocysteinemia is observed at the initial stages and its frequency increases at the pre- and dialysis stages of the disease. Hyperhomocysteinemia provokes endothelial dysfunction, accelerates systemic atherosclerosis, increases the risk of atherothrombotic complications. Evaluation of plasma homocysteine levels may be useful in stratifying nephrocardio- and cerebrovascular risk in CKD.

KEYWORDS: homocysteine, renal failure, endothelium, nitric oxide, atherosclerosis, thrombosis, myocardial infarction.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время проблема хронической болезни почек (ХБП) приобрела междисциплинарный характер. Социально-значимые патологии, такие как ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД),

сопровождаются высоким риском развития и прогрессирования почечных заболеваний. Вклад в увеличение численности лиц с ХБП также вносят нарушение метаболизма липидного и пуринового обменов, заболевания цереброваскулярной системы и опорно-двигательного аппарата.

Согласно отчетам Centers for Disease Control and Prevention, около 15 % взрослого населения США, или 37 млн человек, страдают ХБП [1]. При этом каждый второй человек не знает о том, что у него имеется дисфункция почек [1]. Как показали международные рекомендации, смертность пациентов с ХБП как на диализной, так и додиализной стадиях сравнима с таковой у онкологических больных с метастатическими поражениями [2]. Основной причиной смертности при ХБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Вероятность умереть от сердечно-сосудистых событий – в несколько раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ХБП [2]. По мере прогрессирования почечной недостаточности частота и тяжесть ССЗ увеличиваются [2]. Так, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на каждые 10 мл/мин приводит к повышению риска кардиоваскулярной летальности на 20 %, общей летальности – на 33 %, то есть почечная дисфункция является сильным независимым фактором риска неблагоприятного течения и смертности пациентов с ССЗ [3]. С другой стороны, ССЗ оказывают независимое влияние на прогрессирование ХБП. В настоящее время активно исследуются так называемые ренальные факторы риска возникновения ССЗ и прогрессирования ХБП. В представленном обзоре анализируются результаты исследований российских и зарубежных авторов по оценке роли гомоцистеина в развитии и прогрессировании ХБП и ССЗ.

Гомоцистеин

Как отмечено в публикации Ю. И. Скворцова и соавт. (2011), упоминание о гомоцистеине относится к 1932 году, когда De Vigneaud открыл продукт деметилирования метионина – гомоцистеин [4]. Спустя несколько лет, в конце 1960х годов, Kilmer McCully наблюдал связь между гомоцистеином и заболеваниями артерий. А в 1962 году был открыт синдром гомоцистеинурии, связанный с дефицитом фермента цистатионин синтазы [4]. Гомоцистеин – это тиолсодержащая аминокислота, промежуточный продукт обмена метионина, метаболизм которого осуществляется двумя путями: либо в результате переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина В₆, либо реметилирования, происходящего в присутствии витамина В₁₂ и фолиевой кислоты [4]. Следовательно, уровни гомоцистеина, тиолсодержащей аминокислоты отражают статус фолиевой кислоты. По сообщениям А. А. Протопопова и соавт., при недостатке фолиевой кислоты или витамина В₁₂ один из основных путей обмена гомоцистеина может быть блокирован, что приводит к гипергомоцистеинемии [5]. Фолат синтезируется растениями и микроорганизмами в форме полиглутамата. Обычно фолаты редуцируются до тетрагидрофолата или дигидрофолата и имеют моноуглеродную группу (метил-, метил-, метинил-, формил- или формиминогруппу) в положениях 5 или 10, либо в обоих положениях. Фолаты участвуют в различных реакциях переноса моноуглеродных групп, включая биосинтез пурина и тимидилата, метаболизм аминокислот и окисление формиатов [6]. Биосинтез пурина и тимидилата – это фундаментальный обязательный процесс в синтезе нуклеиновых кислот. Гомоцистеин метаболизируется до метионина, и этот процесс зави-

сит от фолатного статуса, а также 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) [6]. Важно отметить, что гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. В норме единственным источником гомоцистеина в организме является превращение его из метионина [6]. Для превращения избытка гомоцистеина обратно в метионин требуются высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты. Снижение активности фермента MTHFR – одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме [6]. Имеются сведения, что в плазме крови гомоцистеин существует в нескольких формах: свободный (25 %), связанный с белками (70 %) и смешанные дисульфиды (5 %) [7]. За сутки у взрослого человека синтезируется 15000–20000 мкмоль/л гомоцистеина, из которых 1200–1500 мкмоль/л попадает в системный кровоток [8]. У взрослых нормальной считают концентрацию общего гомоцистеина в плазме крови, не превышающую 15 мкмоль/л. В норме суточная экскреция гомоцистеина составляет 3–10 мкмоль/л [8].

По данным А. Е. Хрулева и соавт. (2017), гипергомоцистеинемия в клинической практике классифицируется как длительное присутствие гомоцистеина в кровотоке в повышенных концентрациях – свыше 15 мкг/л [9]. Различают легкую или умеренную (15–30 мкмоль/л), среднюю (30–100 мкмоль/л) и тяжелую гипергомоцистеинемия – свыше 100 мкмоль/л [7]. По разным сведениям, частота встречаемости гипергомоцистеинемии в общей популяции равняется 5–10 % [10], у пожилых лиц эти показатели выше и составляют 30–40 % [10]. С возрастом уровень гомоцистеина постепенно возрастает, причем у женщин скорость этого нарастания выше, чем у мужчин [4]. Постепенное нарастание уровня гомоцистеина с возрастом объясняют снижением функции почек, а более высокие уровни гомоцистеина у мужчин – большей мышечной массой [4]. Стоит отметить, что высокие уровни гомоцистеина у лиц пожилого и старческого возраста повышают смертность от любых причин. В норме у здоровых людей концентрация гомоцистеина в крови зависит от возраста, пола, функционального статуса щитовидной железы, наличия беременности, особенностей питания и образа жизни, этнической принадлежности. Дополнительными факторами, влияющими на уровень гомоцистеина в крови, являются курение, АГ, гиперхолестеринемия, физические нагрузки, употребление кофе и алкоголя [11]. Есть сведения, что факторами, предрасполагающими к гипергомоцистеинемии, являются также употребление наркотиков и психоэмоциональные нагрузки [5]. Кроме того, способствующими факторами повышения уровня гомоцистеина являются в первую очередь дефицит витаминов и нарушение функции почек. С другой стороны, установлена связь прогрессирования АГ с дефицитом фолиевой кислоты. В исследовании А. А. Жлоба и соавт. (2019) частота гипергомоцистеинемии у пациентов с ХБП была значительно выше, чем у пациентов без ХБП [12]. Уровень общего гомоцистеина у всех пациентов обратно коррелировал с уровнем фолиевой кислоты в крови [12]. В настоящее время появились данные о том, что гипергомоцистеинемия является независимым модифицируемым фактором риска почечных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Гомоцистеин и функциональный статус почки

Многими исследователями подчеркнуто, что повышенные уровни гомоцистеина крови наблюдаются при почечной недостаточности. В работе А. В. Смирнова и соавт. указано, что степень повышения гомоцистеина крови на начальных этапах ХБП носит умеренный характер и повышается по мере прогрессирования почечной недостаточности и дальнейшего спада СКФ, достигая максимальных значений у пациентов, получающих программный гемодиализ [8]. Интересно отметить, что распространенность гипергомоцистеинемии на ранних стадиях ХБП составляет примерно 40 % [8]. В обзорном исследовании М. П. Кругловой и соавт. (2018), посвященном гипергомоцистеинемии и ХБП, отмечено, что увеличение концентрации гомоцистеина регистрируется уже на ранних стадиях ХБП и продолжает увеличиваться по мере нарастания почечной дисфункции, при этом увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови на 5 мкм/л увеличивает риск развития сосудистых осложнений на 30 % [13]. Ранее было показано, что при терминальной стадии ХБП гипергомоцистеинемия выявляется у 85 % пациентов [14]. Имеются также сведения о том, что уровни гомоцистеина плазмы у пациентов с ХБП коррелируют со стадией почечной недостаточности. Так, в перекрестном когортном исследовании Е. Cohen *et al.* (2019) проанализирована взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина в плазме крови и тяжестью ХБП [15]. Данные этого исследования были собраны из медицинских карт лиц, обследованных в центре скрининга в Израиле с 2000 по 2014 год [15]. Анализ проводился на основе изучения карт 17010 пациентов, из которых 67 % были мужчинами. Показано, что средние уровни гомоцистеина у лиц со СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м² по сравнению с пациентами со СКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м² составили 16,3 (5,9) против 11,5 (5,5) мкмоль/л соответственно [15]. Эти данные оставались значимыми после поправки на возраст, статус курения, индекс массы тела, АГ и СД ($p < 0,0001$).

А. Bhawane *et al.* (2019) обследовали 66 человек в возрасте 20–60 лет, которые были разделены на следующие группы: группа А – здоровые лица ($n = 22$); группа В – ХБП III и IV стадии ($n = 22$) и группа С – ХБП V стадии ($n = 22$) [16]. В группе контроля средние уровни гомоцистеина составили $9,10 \pm 3,37$ мкмоль/л; в группе В – $22,00 \pm 3,10$ мкмоль/л. У пациентов с ХБП V стадии средний уровень гомоцистеина оказался самым высоким – $29,60 \pm 4,90$ мкмоль/л [16]. В другом перекрестном исследовании S. K. Aren и V. Bhardwaj (2019) у 100 пациентов с ХБП в возрасте от 20 до 85 лет среднее значение уровня гомоцистеина составило 15,35 мкмоль/л на II–III стадии и 28,34 мкмоль/л на IV–V стадии с ХБП [17]. В обсервационное исследование Y. M. Zhang *et al.* (2020) было включено 108 пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией, 30 пациентов с волчаночным нефритом, 50 пациентов с болезнью минимального изменения и 206 – здоровые лица [18]. У большинства пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией (93,52 %, 101/108) отмечался повышенный уровень гомоцистеина в плазме (выше 10 мкмоль/л). При этом содержание гомоцистеина в плазме крови у пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией

было значительно выше, чем у пациентов с болезнью минимального изменения (медиана: 18,32 против 11,15 мкмоль/л, $Z = -5,29$, $p < 0,01$) и у здоровых лиц (медиана: 18,32 против 10,00 мкмоль/л, $Z = -8,76$, $p < 0,01$), но сопоставимо с таковым у пациентов с волчаночным нефритом (медиана: 18,32 против 14,50 мкмоль/л, $Z = -1,32$, $p = 0,19$) [18]. Группа исследователей во главе с N. Ma (2020) произвела оценку взаимосвязи между уровнем общего гомоцистеина в плазме крови и тяжестью ХБП у 221 пациента с СД 2-го типа в пожилом и старческом возрасте [19]. Установлено, что у лиц старческого возраста отмечаются высокие уровни гомоцистеина крови. Кроме того, результаты регрессионного анализа продемонстрировали тесную взаимосвязь между уровнем гомоцистеина крови и величиной диастолического артериального давления (АД), концентрацией мочевого кислоты, креатинина и СКФ [19]. Значения гомоцистеина оценивались и у пациентов с почечным трансплантатом. Повышенные уровни гомоцистеина и глутатиона в плазме крови, по-видимому, являются независимыми индикаторами снижения функции почечного трансплантата. Так, Y. C. Huang *et al.* (2019) анализировали 66 пациентов (средний возраст 48,4 года) с почечными трансплантатами [20]. В этом исследовании пациенты были подразделены на две подгруппы в зависимости от величины СКФ – первую ($n = 37$, СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) и вторую ($n = 29$ с уровнем СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Показано, что во второй подгруппе отмечались значительно более высокие уровни соотношений гомоцистеина, цистеина, глутатиона, а также окисленного глутатиона в плазме [20].

При ХБП нарушаются обменные процессы гомоцистеина в почках и крови. Установлена положительная взаимосвязь между концентрацией креатинина крови и уровнем гомоцистеина [18]. Проксимальные канальцы почек содержат такие ферментные системы метаболизма гомоцистеина, как система реметилования и транссульфирования [8]. Как отмечают исследователи, гипергомоцистеинемия сопровождается нарушением микроциркуляции и повреждением канальцевого аппарата почек [8]. Кроме того, избыток гомоцистеина запускает воспалительные и митогенные изменения клеток мезангия клубочков, тем самым способствуя развитию гломерулосклероза [8]. Нарастание концентрации гомоцистеина может свидетельствовать в том числе об усилении окислительных процессов и окислительного стресса, что может иметь важную роль в прогрессировании ССЗ при ХБП. В публикации О. Е. Ильичевой и соавт. продемонстрировано, что в когорте гемодиализных пациентов с уровнем гомоцистеина свыше 30 мкмоль/л заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) оказалась выше более чем в 3 раза [21]. В условиях гипергомоцистеинемии наблюдается снижение синтеза простагличина и подавление активности оксида азота [21]. Хронические эффекты гипергомоцистеинемии включают также активацию роста гладкомышечных клеток, в результате чего уменьшается синтез гликозаминогликанов и снижается эластичность сосудистой стенки [21]. Наряду с этим гипергомоцистеинемия вызывает дисбаланс в цитокиновом спектре крови, который приводит к цитотоксическому эффекту эндотелиоцитов.

Гомоцистеин и сердечно-сосудистый риск

Проспективные контролируемые исследования показали, что повышение концентрации гомоцистеина в плазме является независимым фактором риска развития атеросклеротических и сердечно-сосудистых заболеваний [22]. В упомянутом исследовании сделан вывод о том, что уровень гомоцистеина в плазме выше у пациентов с ХБП и гипергомоцистеинемией способствует повышенному риску развития атеросклероза и ИБС у этих пациентов [15]. Так, недавние одномоментные исследования продемонстрировали положительную корреляцию между содержанием гомоцистеина в крови и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($r = 0,311$; $p < 0,001$) [16]. Рядом исследований показано, что при повышении содержания гомоцистеина отмечается повреждение эндотелия сосудов и нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация [23]. Одновременно у пациентов с гипергомоцистеинемией наблюдается накопление атерогенных липопротеинов в мембранах клеток и межклеточном пространстве, уменьшение продукции гликозаминогликанов, что приводит к снижению эластичности стенки сосудов и активизации процессов пролиферации гладкомышечных клеток [24]. В конечном итоге гипергомоцистеинемия способствует развитию атеросклероза, свидетельством чего являются данные о повышенном уровне гомоцистеина у больных периферическим атеросклерозом и цереброваскулярными заболеваниями [22].

Взаимосвязь между повышением концентрации гомоцистеина в плазме крови и увеличением риска ССЗ достоверно установлена еще в ходе FHS (Framingham Heart Study). Эта связь оказалась настолько важной, что послужила основанием для создания гомоцистеиновой теории атеросклероза [25]. Исследование European Collaborative Study также выявило, что гипергомоцистеинемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска ССЗ [26]. Существуют указания на значительную корреляцию между гипергомоцистеинемией и такими осложнениями ССЗ, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. Ранее было показано, что повышение уровня гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска острого ИМ. Примерно у 5% лиц с наибольшими уровнями гомоцистеина относительный риск развития ИМ был в 3,1 раза выше, чем у остальных обследуемых групп [27]. В исследовании В. А. Люсова и соавт. (2007) изучена взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина и нарушений внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с ИМ [28]. Авторы проанализировали данные у 57 пациентов с ИМ после системного тромболиза. Гипергомоцистеинемия выявлена у 16 (28%) из них, при этом средний уровень гомоцистеина составил $21,55 \pm 10,26$ мкмоль/л [28]. Исследователями обнаружена достоверная корреляционная зависимость концентрации гомоцистеина от уровня общего холестерина и агрегационной способности тромбоцитов [28]. Была выявлена и склонность к торможению активности естественных антикоагулянтов у лиц с гипергомоцистеинемией [28]. В другом исследовании с включением 96 мужчин с коронарным атеросклерозом, уровень гомоцистеина в крови был повышенным у 84% пациентов [29]. Ассоциация гипергомоцистеинемии с острым ИМ изучалась также у иракских пациентов. Так, в исследовании S. O. Amen и S. T. Baban по типу «случай – контроль»

были включены 74 пациента с ИМ, а контрольную группу составили 74 здоровых лица, сопоставимых по возрасту и полу [30]. За гипергомоцистеинемией был принят уровень гомоцистеина выше 15 мкмоль/л. Результаты исследования показали более высокую распространенность гипергомоцистеинемии у пациентов с острым ИМ (68,9%), чем в контрольной группе (29,7%); $p < 0,0001$ [30]. При этом средний уровень общего гомоцистеина в плазме крови был значительно выше у пациентов с ИМ, чем в контрольной группе (22,8 против 15,1 мкмоль/л соответственно; $p < 0,0001$). В этом же исследовании, средний уровень общего гомоцистеина среди лиц мужского пола был примерно на 7 мкмоль/л выше, чем у пациентов женского пола [30].

Взаимосвязь между уровнем гомоцистеина плазмы крови и отдаленными результатами у пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST изучена в исследовании J. Si *et al.* [31]. Так, авторы ретроспективно анализировали данные 419 пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST [31]. Пациенты были разделены на группы с высоким и низким уровнем гомоцистеина плазмы крови. Группа пациентов с высоким содержанием гомоцистеина характеризовалась большим числом мужчин (84,6% против 75,4%; $p = 0,018$) и более низкой распространенностью СД (20,2% против 35,5%; $p < 0,001$) по отношению к группе с низким содержанием гомоцистеина плазмы крови [31]. За период проведения терапии в группе с низким уровнем гомоцистеина было 7 фатальных случаев, а в группе с высоким содержанием гомоцистеина – 10 (3,3% против 4,8%; $p = 0,440$). Кроме того, в течение 35,8 (26,9–46,1) месяца наблюдения у 33 (16,2%) пациентов в группе с низким и 48 (24,2%) – в группе с высоким уровнем гомоцистеина наблюдались неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события [31]. Нужно сказать, что в этом исследовании у пожилых пациентов уровни гомоцистеина были в значительной степени связаны с отдаленными результатами (относительный риск [O] = 1,036, 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,011–1,062; $p = 0,005$) [31]. Что касается роли гомоцистеина у лиц с субклиническим атеросклерозом, то результаты проведенных исследований оказались неоднозначными. В исследовании S. Park *et al.* (2020) оценивалось влияние гомоцистеина на риск субклинического коронарного атеросклероза у лиц без клинических симптомов ССЗ [32]. Так, исследователи обследовали 3186 пациентов с бессимптомным течением ИБС, которые добровольно прошли компьютерную томографическую коронарную ангиографию [32]. Получено, что распространенность значительного стеноза коронарной артерии, а также любых атеросклеротических, кальцифицированных, смешанных и некальцинированных бляшек увеличивалась при использовании гомоцистеиновых тертилей ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод о том, что у бессимптомных пациентов гомоцистеин не связан с повышенным риском субклинического коронарного атеросклероза [32]. Ранее в исследовании О. Л. Белой и соавт. (2017) анализировались гендерные различия гомоцистеинемии и ее влияние на параметры окислительного стресса и функцию эндотелия у пациентов со стабильными формами ИБС [33]. Так, в исследование были включены пациенты со стабильными формами ИБС ($n = 102$), разделенные на две

группы по половому признаку, и условно здоровые ($n = 40$). Установлено, что у мужчин, страдающих стабильными формами ИБС, средний уровень гомоцистеина был в 1,5 раза выше ($p = 0,01$), а содержание конечных метаболитов оксида азота на 12 % ниже ($p = 0,03$), чем у женщин [33]. Вместе с тем в этом исследовании выраженность эндотелиальной дисфункции преобладала именно в группе мужчин ($p < 0,05$) [33].

Эндотелиальная дисфункция – это ключевой компонент патогенеза ХБП, которая, в свою очередь, является одним из основных факторов риска развития других ССЗ и их осложнений [3]. Повреждение эндотелия, индуцированное гомоцистеином, сопровождается активацией зависимо от эндотелия звена гемостаза и усилением агрегации тромбоцитов, а также активацией пролиферации гладкомышечных клеток меди и накоплением коллагена в стенке сосуда [34]. В. В. Рябов и соавт. (2018) исследовали частоту носительства неблагоприятных в отношении риска развития тромбофилии аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень сывороточного гомоцистеина с последующей оценкой их влияния на развитие острого коронарного синдрома при необструктивном коронарном атеросклерозе [10]. Как показали авторы, среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов равнялось 12,2 (10,8; 13,6) мкмоль/л, у мужчин – 12,4 (11,5; 13,6) и у женщин – 11,3 (9,5; 13,2). При этом гипергомоцистеинемия зарегистрирована у 8 (18 %) индивидов, а у лиц с гипергомоцистеинемией медиана уровня гомоцистеина составила 22,8 (17,2; 25,0) [10]. Также в этом исследовании достоверно более часто наблюдалось повышение высокочувствительного С-реактивного белка и чаще диагностировался острый ИМ [10]. В. И. Подзолков и соавт. (2018) исследовали прогностическую значимость гомоцистеина, эндотелина-1 и других маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью [35]. Выявлены достоверно более высокие средние концентрации гомоцистеина и эндотелина-1 у обследованных лиц с высоким риском, рассчитанным по шкале SCORE, чем в группе пациентов низкого риска [35]. Нарастание средних концентраций гомоцистеина с увеличением степени и длительности ССЗ, а также с присоединением таких факторов риска ХБП, как курение и ожирение, отображает усугубление дисфункции сосудистого эндотелия и прогрессирование субклинического поражения сосудистой стенки [35]. По данным отдельных работ, высокие уровни гомоцистеина крови положительно коррелируют не только с величиной диастолического, но и систолического АД [18]. Высокие уровни гомоцистеина крови были отмечены среди лиц с ИБС и хронической сердечной недостаточностью. А. С. Клинкова и О. В. Каменская показали, что гипоксия периферических тканей на фоне дисфункции левого желудочка и гипергомоцистеинемии способствует увеличению шансов развития в отдаленные сроки после коронарного шунтирования проходящих нарушений церебрального кровообращения [36]. Исследователи при проведении регрессионного анализа выявили, что у больных ИБС с низким резервом микроциркуляторного русла и наличием СД 2-го типа увеличиваются шансы развития в отдаленный период после коронарного шунтирования хирургически значимых

стенозов артерий нижних конечностей (ОШ = 3,8; ДИ: 1,9–6,5; $p = 0,002$) [36]. Также выявлено, что низкая сократительная способность левого желудочка, увеличение уровня гомоцистеина более 15,5 мкмоль/л и значительно сниженная метаболическая активность периферических тканей в фазу постокклюзионной гиперемии (РТСrO₂ менее 120 %) увеличивают шансы развития в отдаленный период после коронарного шунтирования нарушений мозгового кровообращения (ОШ = 4,1; ДИ: 2,2–7,8; $p = 0,001$) [36].

Гомоцистеин и атеротромбоз

Наряду с эндотелиальной дисфункцией гипергомоцистеинемия ассоциирована с развитием как венозных, так и артериальных тромбозов. В исследовании У. В. Харламовой и соавт. (2011) отмечено, что повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови оказывает повреждающее действие как на стенку сосудов, так и на систему свертывания крови: увеличивает экспрессию молекул адгезии, повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства, ингибирует функцию естественных антикоагулянтов (антитромбина III и протеина С), стимулирует факторы свертывания V, X и XII [37]. Все эти эффекты создают условия для развития атеросклеротических изменений в сосудах и повышенного образования тромбов [37]. Кроме того, в упомянутом одномоментном исследовании выявлено, что средние концентрации гомоцистеина в плазме крови у лиц, получающих программный гемодиализ, были выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$) [37]. Установлено также, что гипергомоцистеинемия может быть независимым фактором риска развития как атеросклероза, так и различных тромбоассоциированных осложнений [38, 39]. Т. М. Решетняк и соавт. (2019) оценивали роль гипергомоцистеинемии в качестве дополнительного фактора риска развития тромбоза при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) [40]. С этой целью было обследовано 125 больных: 51 пациент с СКВ, 25 больных с изолированным первичным АФС и 49 – с сочетанием СКВ и АФС. Гипергомоцистеинемия при этом выявлена у 82 (66 %) из 125 пациентов: у 30 (59 %) из 51 больных СКВ, у 33 (67 %) из 49 пациентов с сочетанием СКВ и АФС и у 19 (76 %) из 25 больных с первичным АФС [40]. Гипергомоцистеинемия достоверно чаще отмечалась у пациентов с дигитальными некрозами и дискоидной красной волчанкой. Причем гипергомоцистеинемия чаще выявлялась у пациентов с тромбозом церебральных артерий, артерий нижних конечностей, коронарных артерий, а также у пациентов с тромбозом нижней полой вены с синдромом Бадда – Киари [40]. Уровень гомоцистеина был выше у пациентов с артериальными тромбозами с посттромботическим периодом (ПТП) менее 2 мес ($22,9 \pm 7,0$ мкг/л), чем при ПТП более 2 лет ($16,6 \pm 3,7$ мкг/л) [40]. О. Ф. Сибирева и соавт. (2019) исследовали роль мутации гена *MTHFR*, а также уровня гомоцистеина в развитии и прогрессировании алкогольной нефропатии у больных хроническим алкоголизмом [41]. Следует отметить, что авторами не установлена связь полиморфизма С677Т гена *MTHFR* с развитием гиперкоагуляционного синдрома и формированием ХБП у больных хроническим алкоголизмом, то есть наличие мутации в гене *MTHFR* не влияло на раз-

витие гипергомоцистеинемии и гиперкоагуляционного синдрома у больных хроническим алкоголизмом с алкогольной нефропатией [41]. Гипергомоцистеинемия оказывала повреждающее действие на эндотелий сосудов, что является дополнительным фактором риска развития тромботических осложнений у данной категории пациентов [41].

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях [42, 43]. У пациентов с тромбозом сосудистого доступа средний уровень гомоцистеина в сыворотке был достоверно выше, чем у пациентов без тромбоза ($p < 0,001$) [37]. Увеличение квартиля концентрации гомоцистеина в крови сопровождалось ростом частоты дисфункции сосудистого доступа ($p < 0,050$). При факторном анализе показана значимость гипергомоцистеинемии в развитии тромботических осложнений [37].

Заключение

Подводя итог изложенным выше данным, следует отметить, что гипергомоцистеинемия часто встречается при ХБП и рассматривается в качестве фактора риска и прогрессирования патологии почек. Кроме того, повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с ХБП является фактором риска развития сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Все это свидетельствует о том, что оценка уровня гомоцистеина в плазме крови может быть полезной в стратификации нефрокардио- и цереброваскулярного риска при ХБП.

Список литературы / References

- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
- Моисеев В. С., Мухин Н. А. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Клиническая нефрология 2014; 2: 4–29.
Moiseev VC, Mukhin NA. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. Clinical Nephrology. 2014; 2: 4–29 (In Russ).
- Камышникова А. А., Ефремова О. А., Пивовар Р. С. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2017; 5 (254): 13–21.
Kamyshnikova LA, Yefremova OA, Pivovarov RS. Features of cardiorenal relationships at patients with the chronic disease of kidney. The current state of the problem. Scientific Statements. Series Medicine. Pharmacy. 2017; 5(254): 13–21. (In Russ).
- Скворцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7: 3: 619–624.
Skvortsov Yul, Korolkova AS. Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011; 7: 3: 619–624. (In Russ).
- Протопопов А. А., Нестеренко О. В., Бородулин В. Б., Шевченко О. В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита. Клиническая нефрология. 2013; 6: 33–36.
Protopopov AA, Nesterenko OV, Borodulin VB, Shevchenko OV. Hyperhomocysteinemia as a predictor of chronic pyelonephritis progression. Clinical Nephrology. 2013; 6: 33–36. (In Russ).
- Chmurzynska A, Seremak-Mrozikiewicz A, Malinowska AM, et al. Associations between folate and choline intake, homocysteine metabolism, and genetic polymorphism of MTHFR, BHMT and PEMT in healthy pregnant Polish women. Nutrition & Dietetics. 2020; 77: 3: 368–372. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12549>
- Медведев Д. В., Звягина В. И. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина. Кардиологический вестник. 2017; 1: 52–57.
Medvedev D. V., Zvyagina V. I. Molecular mechanisms of homocysteine's toxic action. Cardiological Bulletin. 2017; 1: 52–57. (In Russ).
- Смирнов А. В., Добронравов В. А., Голубев Р. В., и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. Нефрология. 2005; 9 (2): 48–52. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-2-48-52>
Smirnov AV, Dobronravov VA, Golubev RV, et al. Incidence of hyperhomocysteinemia depending on the stage of chronic renal disease. Nephrology (Saint-Petersburg). 2005; 9 (2): 48–52. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-2-48-52> (In Russ).
- Хрулев А. Е., Григорьева В. Н., Емельянова М. А., Хрулев С. Е. Первичная гипергомоцистеинемия как фактор риска сочетанного развития цереброваскулярной, почечной и онкологической патологии. Неврологический вестник. 2017; 2: 91–94.
Khrulev AE, Grigoryeva VN, Emelyanova MA, Khrulev SE. Primary hyperhomocysteinemia as a risk factor of associated development of cerebrovascular, renal and oncological pathology. Neurological Bulletin. 2017; 2: 91–94. (In Russ).
- Рябов В. В., Гомбоева С. Б., Лугачева Ю. Г., и др. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при неструктурном коронарном атеросклерозе. Российский кардиологический журнал. 2018; (10): 33–42. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42>
Ryabov VV, Gomboeva SB, Lugacheva YD, et al. Unfavorable variants of folate metabolism genes in patients with acute coronary syndrome in non-obstructive coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2018; (10): 33–42. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42> (In Russ).
- Тульцева С. Н. Значение гипергомоцистеинемии в патогенезе ишемического тромбоза вен сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2008; 3: 1: 31–39.
Tulceva S. N. The significance of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of the ischemic thrombosis of retinal veins. 2008; 3: 1: 31–39. (In Russ).
- Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Оценка фолатного статуса с использованием общего гомоцистеина у пациентов с гипертонической болезнью. Российский медицинский журнал. 2019; 25: 3: 158–165. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-158-165>
Zhloba AA, Subbotina TF. The evaluation of folate status using total homocysteine in hypertensive patients. Medical Journal of the Russian Federation. 2019; 25: 3: 158–165. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-158-165> (In Russ).
- Круглова М. П., Иванов А. В., Введенская О. Ю., Кубатиев А. А. Гипергомоцистеинемия и хроническая болезнь почек. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 4: 195–201.
Kruglova MP, Ivanov AV, Vvedenskaya OYu, Kubatiev AA. Hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease. Pathological physiology and experimental therapy. 2018; 4: 195–201. (In Russ).
- Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 4: 891–900.
- Cohen E, Margalit I, Shochat T, et al. The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort. Journal of Nephrology. 2019; 32: 5: 783–789. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00618-x>
- Bhawane A, Jat SL, Kalra OP, et al. Correlation of serum homocysteine levels with carotid atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. Paripex-Indian Journal of Research. 2019; 8: 11. <https://doi.org/10.36106/paripex>
- Aren SK, Bhardwaj V. Association between chronic kidney disease and plasma homocysteine level—a hospital-based study. International Journal of Medical and Biomedical Studies. 2019; 3: 8: 37–139. <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v3i8.472>
- Zhang YM, Zhou XJ, Shi SF, et al. Homocysteine and IgA nephropathy: observational and Mendelian randomization analyses. Chinese Medical Journal. 2020; 133 (3): 277–284. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000613>
- Ma N, Xu N, Yin D, et al. Relationship between plasma total homocysteine and the severity of renal function in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus aged ≥ 75 years. Medicine. 2020; 99: 27. C. e20737. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020737>
- Huang YC, Huang SC, Chung PS, Chen CH. Plasma Homocysteine and Glutathione Are Independently Associated with Estimated Glomerular Filtration Rates in Patients with Renal Transplants. Transplantation proceedings. Elsevier. 2019; 51: 8: 2667–2670. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.053>
- Ильичева О. И., Харламова У. В., Нездоймина Н. Н., Шербак А. В. Гипергомоцистеинемия у больных хронической болезнью почек. Вестник ЮУрГУ. 2010; 24: 75–79.
Ilyicheva OI, Kharamova UV, Nezdoymina NN, Scherbakov AV. Hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney disease. Bulletin of SUSU. 2010; 24: 75–79. (In Russ).
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. New England journal of medicine. 1998; 338: 15: 1042–1050. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804093381507>
- Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Annual Review of Medicine. 1998; 49: 1: 31–62. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.31>
- Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Clinical & Laboratory Haematology. 2000; 22: 3: 133–143. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2000.00301.x>
- Balint B, Jephumba VK, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. Biochimie. 2020; 173: 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.012>
- Karger AB, Steffen BT, Nomura SO, et al. Association between homocysteine and vascular calcification incidence, prevalence, and progression in the MESA cohort. Journal of the American Heart Association. 2020; 9: 3. C. e013934. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013934>
- Хубутия М. Ш., Шевченко О. П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. М.: Рефарм, 2004. С. 272.
Xhubutiy MSH, Shevchenko OP. Homocysteine in coronary heart disease and heart transplant. M.: Refarm, 2004. 272 s. (In Russ).
- Лусов В. А., Лебедева А. Ю., Михайлова К. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии, нарушений внутрисосудистого свертывания крови и клинического течения инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2007; (2): 41–46. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2007-2-41-46>
Lusov VA, Lebedeva AYU, Mikhailova KV. Hyperhomocysteinemia, intravascular hemostasis disturbances, and clinical course of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2007; (2): 41–46. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2007-2-41-46> (In Russ)
- Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Тихонов А. В., Цымбал С. Ю., Полонская Я. В., Семаева Е. В., Иванова М. В., Воевода М. И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. Российский кардиологический журнал. 2009; (2): 31–35. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-2-31-35>

- Ragino YI, Chernyavsky AM, Tikhonov AV, et al. Blood lipid and non-lipid biomarkers in Novosibirsk men with coronary atherosclerosis. *Russian journal of cardiology*. 2009; (2): 31–35. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-2-31-35> (In Russ).
30. Amen SO, Baban ST. Association of Hyperhomocysteinemia with Acute Myocardial Infarction in Iraqi Patients. *Eur Cardiol*. 2020; 15: e28. Published 2020 May 15. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.15.1.P05>
31. Si J, Li XW, Wang Y, et al. Relationship between serum homocysteine levels and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132 (9): 1028–1036. <https://doi.org/10.1097/CM9.000000000000159>
32. Park S, Park GM, Ha J, et al. Homocysteine is not a risk factor for subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals. *Plos one*. 2020; 15: 4: e0231428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231428>
33. Белая О.А., Бондар К.Ю., Маркова Л.И., и др. Гендерные различия гомоцистеинемии и ее влияния на параметры окислительного стресса и функцию эндотелия у больных стабильными формами ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 8: 705–712. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-705-712>
- Belaya OL, Bondar KYU, Markova LI, et al. Gender-specific differences of homocysteinemia and its influence on oxidative stress parameters and endothelial function in patients with stable forms of coronary heart disease. *Clinical Medicine*. 2017; 8: 705–712. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-705-712> (In Russ).
34. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 1997; 90: 1: 1–11.
35. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (4): 7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>
- Podzolkov VI, Bragina AE, Bragina NA. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (4): 7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13> (In Russ).
36. Климова А.С., Каменская О.В. Резервы микроциркуляции и реактивность тканевого метаболизма у больных ИБС при различной стадии хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (8): 42–47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-38-42>
- Klinkova AS, Kamenskaya OV. Microcirculatory reserves and tissue metabolism reactivity in various stage ischemic congestive heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (8): 42–47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-38-42> (In Russ).
37. Харламова У.В., Ильичева О.Е., Нездольмина Н.Н., Щербак А.В. Гипергомоцистеинемия – нетрадиционный фактор риска тромботических осложнений при программном гемодиализе. *Лечебное дело*. 2011; 1: 61–64.
- Kharlamova UV, Ilyicheva OE, Nezdojmina NN, Sherbakov AV. Homocysteine – the Non-Conventional Risk Factor for Thrombotic Complications in Patients Treating by Hemodialysis. *Journal of General Medicine*. 2011; 1: 61–64. (In Russ).
38. Лазаренко В.А., Бобровская Е.А., Сорокин А.В. Гипергомоцистеинемия: периферический атеросклероз и реконструктивная хирургия. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2014; 4: 63–66.
- Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Sorokin AV. Hyperhomocysteinemia: peripheral atherosclerosis and reconstructive surgery. *Kursk Scientific and Practical Bulletin 'Man and his health'*. 2014; 4:63–66. (In Russ).
39. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015; 8: 2: 211–219. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1010516>
40. Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Насонов Е.Л. Гипергомоцистеинемия – фактор риска тромбоза при антифосфолипидном синдроме? *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019; 2: 37–44. <https://doi.org/10.25555/THR.2019.2.0878>
- Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Nasonov EL. Is hyperhomocysteinemia a risk factor of thrombosis in antiphospholipid syndrome? *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2019; 2: 37–44. <https://doi.org/10.25555/THR.2019.2.0878>. (In Russ).
41. Сибирева О.Ф., Жаворонков Т.В., Калюжина Е.В., Калужин В.В. Наследственные факторы риска внутрисосудистого свертывания крови и уровень гомоцистеина у больных хроническим алкоголизмом. *Наркология*. 2019; 3: 52–58. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.03.52-58>
- Sibireva OF, Zhavoronok TV, Kaluzhina EV, Kaluzhin VV. Hereditary risk factors for intravascular coagulation and homocysteine levels in patients with chronic alcoholism. *Narcology*. 2019; 3: 52–58. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.03.52-58>
42. Щербак С.Г., Сарана А.М., Макаренко С.В., Камилова Т.А., Максимов А.Г. Некоторые генетические особенности метаболизма гомоцистеина, фолатов и монооксида азота как факторы риска ишемической болезни сердца. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016; 1: 123–130.
- Sherbak SG, Sarana AM, Makarenko SV, Kamilova TA, Maximov AG. Some genetic peculiarities of metabolism of homocysteine, folate, and nitric oxide as risk factors of ischemic heart disease. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016; 1: 123–130. (In Russ)
43. Нецаева Г.И., Друж И.В., Лялюкова А.С., Кореннова О.Ю. Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет. *Лечащий врач*. 2017; 9: 58–65.
- Modern understanding of the clinical importance of hyperhomocysteinemia: emphasis on diabetes mellitus. *Attending Doctor Journal*. 2017; 9: 58–65. (In Russ).
44. Murphy D, Drawz PE. Blood Pressure Variability in CKD: Treatable or Hypertension's Homocysteine? 2019; 14 (2) 175–177. <https://doi.org/10.2215/CJN.14991218>
45. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 4: 1421. <https://doi.org/10.3390/ijms21041421>

Статья поступила / Received 01.03.23
Получена после рецензирования / Revised 06.03.23
Принята в печать / Accepted 10.03.23

Сведения об авторах

Муркамилов Илхом Торобекович, д.м.н., председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, доцент кафедры факультетской терапии¹, доцент кафедры терапии № 2⁴. E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8513-9279

Айтбаев Кубаныч Азенович, д.м.н., проф., член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, зав. лабораторией патологической физиологии². E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-4973-039X

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности³. E-mail: fomin_vic@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Муркамилова Жамила Абдилалимовна, заочный аспирант кафедры терапии № 2 по специальности «Лечебное дело»⁴. E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7653-0433

Кудайбергенова Индира Орозобаевна, д.м.н., проф., ректор¹. E-mail: k_j_o2403@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3007-8127

Юсупов Фуркат Абдулахатович, д.м.н., проф., г. невролог Южного региона Киргизии, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета⁵. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0632-6653

Айдаров Зиябидин Абдирайимович, д.м.н., проф., член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Киргизии, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, декан лечебного факультета¹. E-mail: aydarov.kgma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2323-5702

¹ Учреждение «Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева», г. Бишкек, Кыргызская Республика

² Учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Минздраве КР», г. Бишкек, Кыргызская Республика

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁴ ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», г. Бишкек, Кыргызская Республика

⁵ Учреждение «Ошский государственный университет», г. Ош, Кыргызская Республика

Автор для переписки: Муркамилов Илхом Торобекович. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Гомоцистеин при хронической болезни почек: клинико-диагностические аспекты. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 23–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-23-29>.

About authors

Murkamilov Ilkhom T., DM Sci (habil.), chairman of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, associate professor at Dept of Faculty Therapy¹, associate professor at Dept of Therapy No. 2⁴. E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8513-9279

Aitbaev Kubanych A., DM Sci (habil.), professor, member of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, head of Laboratory of Pathological Physiology². E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-4973-039X

Fomin Viktor V., DM Sci (habil.), professor, corresponding member of RAS, head of Dept of Faculty Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, vice-rector for Innovation and Clinical Activities³. E-mail: fomin_vic@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Murkamilova Zhamila A., post-graduate student of Dept of Therapy No. 2 specializing in General Medicine⁴. E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7653-0433

Kudaibergenova Indira O., DM Sci (habil.), professor, rector¹. E-mail: k_j_o2403@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3007-8127

Yusupov Furkat A., DM Sci (habil.), professor, chief neurologist of the Southern Region of Kyrgyzstan, member of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, head of Dept of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry of Faculty of Medicine⁵. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0632-6653

Aidarov Ziyabidin A., DM Sci (habil.), professor, member of the board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, head of Dept of Public Health and Healthcare, dean of Faculty of Medicine¹. E-mail: aydarov.kgma@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2323-5702

¹ Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

² Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

³ First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴ Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁵ Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Corresponding author: Murkamilov Ilkhom T. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh. A., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. Homocysteine in chronic kidney disease: Clinical diagnostic aspects. *Medical alphabet*. 2023; (4): 23–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-23-29>