

Гомоцистеин. Лабораторные аспекты клинического применения

Н. А. Ковязина¹, Н. А. Алхутова¹, О. Л. Жижина²

¹ ФГБУ «Всесоюзный центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам Гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия
² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В многочисленных исследованиях подтверждена роль гомоцистеина как маркера риска развития и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний и беременности. В клинической практике используются количественные критерии гомоцистеинемии. Необходимо принимать во внимание, что результаты, полученные с использованием разных диагностических систем и вариантов ведения преаналитического этапа, могут различаться. Рассмотренные в статье иммунохимические методы в целом демонстрируют приемлемую воспроизводимость и прецизионность измерения концентрации гомоцистеина. Для оценки степени гармонизации различных методов, в том числе ферментативных, требуется внедрение в практику медицинских лабораторий профильных программ внешней оценки качества и систем межлабораторных сличений с открытым доступом к их межлабораторным аналитическим отчетам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гомоцистеин, сердечно-сосудистые заболевания, метрологическая прослеживаемость, воспроизводимость, иммунохемилюминесцентный метод

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Homocysteine. Laboratory aspects of clinical application

N. A. Kovyazina¹, N. A. Alkhutova¹, O. L. Zhizhina²

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russia
² St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Numerous studies have confirmed the role of homocysteine as a marker of the risk of developing and adverse outcome of cardiovascular, neurodegenerative, oncological diseases and pregnancy. Quantitative criteria for homocysteinemia are used in clinical practice. The results obtained using different diagnostic systems and options for conducting the preanalytical stage may vary. The immunochemical methods discussed in the article generally demonstrate acceptable reproducibility and precision in measuring homocysteine concentrations. To assess the degree of harmonization of various methods, including enzymatic ones, it is necessary to introduce specialized external quality assessment programs and interlaboratory comparison systems with open access to their analytical reports into the practice of medical laboratories.

KEYWORDS: homocysteine, cardiovascular diseases, metrological traceability, reproducibility, immunochemiluminescent method.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Гомоцистеин (L-изомер гомоцистеина) или 2-амино-4-меркаптобутановая кислота имеет молекулярную формулу $C_4H_9NO_2S$ и молярную массу 135,19 г/моль. Эта аминокислота содержит свободную сульфгидрильную группу и синтезируется в клетке в качестве промежуточного продукта обмена метионина. Функция гомоцистеина заключается в резервном обеспечении организма метионином и цистеином, поскольку он может быть либо снова восстановлен до метионина при участии фолиевой кислоты и витамина B_{12} , либо подвергаться дальнейшему превращению в цистеин при участии витамина B_6 . До половины поступившего с пищей метионина метаболизируется печенью [1], больше 70% гомоцистеина выводится почками, поэтому возрастное и патологическое ослабление функций этих органов часто сопровождается гипергомоцистеинемией. Причиной умеренного повышения уровня гомоцистеина в крови может служить недостаток фолиевой кислоты и витаминов B_6 , B_{12} и B_1 , который возникает при снижении их всасывания на фоне язвенной колиты, болезни Крона, целиакии, хронических энтеритов и другие заболеваний желудочно-кишечного тракта. Кроме того, среди факторов, располагающих

к гипергомоцистеинемии за счет относительного дефицита витаминов группы В, присутствуют злоупотребление кофеином, курение, малоподвижный образ жизни и высокие эмоциональные нагрузки. У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, содержание гомоцистеина в плазме крови почти вдвое выше, чем у непьющих, что также может быть связано со снижением содержания витамина B_6 и фолатов. Пролиферативные заболевания, такие как псориаз, системная красная волчанка, лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, также сопровождаются повышением концентрации гомоцистеина в крови вследствие увеличения числа делящихся клеток. К транзитному повышению уровня гомоцистеина приводит применение некоторых лекарственных препаратов: закись азота при анестезии ингибирует метионинсинтазу; метилпреднизолон снижает концентрацию витамина B_6 ; эстроген-содержащие контрацептивы, противосудорожные препараты нарушают обмен фолиевой кислоты в печени; теофиллины – конкурентные ингибиторы фосфодиэстеразы, вызывают снижение метаболизма витамина B_6 [2]. Наследственные и приобретенные нарушения в системе

метаболизма фолатов и гомоцистеина, являются основными причинами тяжелой формы гипергомоцистеинемии и гомоцистинурии. Концентрация гомоцистеина в крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой форме гипергомоцистеинемии [3].

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний: атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии [4, 5]. Показано, что повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда на 33 %, а частоту атеросклеротических поражений магистральных артерий и венозных тромбозов в 1,6–1,8 раз [6]. Прирост концентрации гомоцистеина в крови на 3 мкмоль/л сопровождается повышением риска развития ишемической болезни на 48 % [7]. В общей популяции лиц от 65 до 72 лет повышение на 5 мкмоль/л связано с увеличением общей смертности на 49 %, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 50 %, смертности от онкологических заболеваний – на 26 % [8]. Повышенное содержание гомоцистеина в плазме крови приводит к возникновению протромботических состояний, которые характеризуются угнетением антикоагулянтов, выделяемых сосудистой стенкой кровеносных сосудов: тромбомодулина, антитромбина III, гепарина, простациклина. Показано и непосредственное влияние гомоцистеина на тромбоциты путем увеличения их адгезии, агрегации и активации биосинтеза тромбоксанов [9]. Под действием гомоцистеина повышается активация фактора V и протромбина [10]. Значительный вклад в развитие тромбоэмболических осложнений вносит связывание гомоцистеина с активированными протеиназами: α -2-макроглобулином, фибронектином, трансферритином и другими крупномолекулярными белками крови [10]. Кроме того, образование свободных радикалов в процессе окисления гомоцистеина приводит к прямому повреждению эндотелия. При формировании атеромы липопротеиды низкой плотности окисляются с образованием комплексов, которые стимулируют процессы атерогенеза [11]. Установлена достоверная связь между уровнем гомоцистеина в кровотоке и толщиной стенки сонной артерии [12], что может быть обусловлено усиленной пролиферацией гладкомышечных клеток поврежденных сосудов на фоне повышенной концентрации гомоцистеина. Таким образом, опосредованные гипергомоцистеинемией атерогенный и тромбогенный эффекты определяют выраженность хронической эндотелиальной дисфункции.

Гипергомоцистеинемия рассматривается как значимый независимый фактор риска различных форм деменции, в том числе, и болезни Альцгеймера. Так, уровень гомоцистеина, превышающий 14 мкмоль/л, удваивают риск данного заболевания [13]. Установлено также, что гипергомоцистеинемия у беременных женщин приводит к увеличению риска осложнений беременности и риска врожденных пороков развития плода [12, 14].

Пониженный уровень гомоцистеина, напротив, способствует уменьшению риска развития не только тяжелых инфарктов, инсультов и венозных тромбозов, но и частоты стенокардии у пациентов [12]. Снижение его концентрации в крови с 12 до 9 мкмоль/л уменьшает риск ишемической болезни сердца на 11 %, риск инсульта – на 19 % [15].

В то же время Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых рисков 2012 г. отмечают незначительное влияние гомоцистеина на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и рассматривают его в качестве маркера «второй линии» [16]. В более поздних публикациях кардиологических отечественных и зарубежных сообществ этот показатель не упоминается [17,18,19].

Таким образом, определение уровня гомоцистеина может быть использовано в составе комплекса мер по сохранению здоровья людей разных возрастных групп. Тем не менее, необходимо принимать во внимание, что гармонизация методов измерения в лабораторной медицине несовершенна, и при использовании разных диагностических систем и вариантов ведения преаналитического этапа и разных производителей результаты исследований могут различаться.

При поступлении из эритроцитов и эндотелия в плазму большая часть гомоцистеина окисляется и димеризуется, чаще с альбумином, за счет дисульфидных связей. В системном кровотоке присутствует лишь 1–2 % свободной формы гомоцистеина. Лабораторные иммунохемилюминесцентные методы определяют все формы гомоцистеина (общий гомоцистеин), поскольку на первом этапе анализа восстанавливают их и расщепляют до образования S-аденозил-гомоцистеина. Опубликованы данные о повышении уровня гомоцистеина в пробе крови на 3 мкмоль/л в час при ее хранении до центрифугирования при температуре 37 °C [20], что может быть обусловлено продолжающимся выходом гомоцистеина из эритроцитов в плазму. Однако имеются экспериментальные данные и о повышении уровня гомоцистеина в 10 раз и уровня S-аденозил-гомоцистеина на 84 % в эритроцитах при их гипотермическом хранении [21]. Информация об изменении концентрации гомоцистеина в период от взятия пробы до отделения эритроцитов противоречива, но чаще всего пробы с момента взятия крови и до центрифугирования рекомендуется хранить во льду [14, 22, 23, 24]. Нами не было выявлено различий между результатами измерения (в сыворотке) концентрации гомоцистеина при хранении проб крови до центрифугирования 30 мин и 6 часов при комнатной температуре [25]. В то же время выполненное исследование подтвердило, что результаты определения концентрации гомоцистеина в плазме с цитратом натрия примерно на 20 % ниже, чем в сыворотке крови. Так, согласно ранее опубликованным данным [24], уровень гомоцистеина при определении в плазме с цитратом натрия на 10–25 % ниже, чем в сыворотке крови. Наиболее часто для исследования этого показателя рекомендованы пробирки для получения сыворотки (с разделительным гелем либо без него), а также плазмы (литий гепарин либо калиевая соль EDTA).

Национальным институтом стандартов и технологий (NIST), США разработаны стандартные референтные материалы (SRM) по содержанию ряда аналитов, в том числе гомоцистеина, в замороженной сыворотке и плазме крови. В актуальной базе (<https://www.jctlmdb.org>, дата обращения 18.02.2025) Объединённого комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM) указана только референтная методика измерения концентрации гомоцистеина

NIST. Всемирной организации здравоохранения референтный образец гомоцистеина не установлен. В связи с этим, наивысшая ступень метрологической прослеживаемости калибраторов разных аналитических методик различается (табл. 1). Информирование потребителя о деталях метрологической прослеживаемости диагностической системы в настоящее время не является общепринятым.

В 2008 году было проведено исследование коммутативности NIST SRM, код 1955 (содержащего гомоцистеин и фолиевую кислоту), с использованием 14 иммуноферментных и ферментативных методик. Межлабораторная вариация результатов измерения гомоцистеина составила 3–7 % в NIST SRM 1955 и 4 % в пробах пациентов [26]. Опосредованно оценить воспроизводимость результатов измерения, выполненных разными аналитическими методами, можно с помощью систем внешней оценки качества и межлабораторных сличений и даже при сравнении популяционных референтных диапазонов. В таблице 2 приведены средние значения результатов ежемесячных исследований контрольных материалов системы «External Quality Assurance Services» (EQAS), Bio-Rad в 2024 г. в лабораториях, оснащенных различными автоматическими закрытыми иммунохимическими анализаторами, а также референтные популяционные диапазоны, установленные производителями диагностических систем. Дополнительно приведены сведения, касающиеся ферментативного метода определения концентрации гомоцистеина с использованием автоматических биохимических систем серии Cobas c, Roche.

Методозависимые референтные диапазоны установлены для лиц от 22 до 65 лет. «Нормы» для детей не предусмотрены производителями, поскольку до 16 лет нормальная концентрация гомоцистеина в крови соответствует пределу аналитического обнаружения диагностических систем (около 5 мкмоль/л). Свойственное лицам пожилого возраста повышение уровня гомоцистеина оценивается как патологическое и поэтому обычно не рассматривается в аспекте возрастной «нормы».

Результаты контрольных измерений, выполненных системами Immulite, Siemens и Architect, Abbot, сопоставимы. Нам не удалось получить информацию от производителя о наивысшей ступени метрологической прослеживаемости системы Immulite, Siemens. Однако можно предположить, что рабочие калибраторы обеих диагностических систем были стандартизованы по одному и тому же референтному материалу, например – NIST. Иначе, хорошую воспроизводимость можно объяснить относительно простой химической структурой небелковой кислоты и ограниченным числом ее производных в отличие от сложной конформации белков и изомерной вариативности стероидов, что создает наилучшие условия для обеспечения специфичности метода. Для углубленной оценки значимости различий на основании предела воспроизводимости [27] необходимы сведения о межлабораторной аналитической вариации методов. В таблице 3 указаны данные инструкций к диагностическим системам, отчетов системы межлабораторных сличений UNITY, Bio-Rad для контрольного материала Cardiac Markers Plus, лот 87850, Bio-Rad и сведения информационной

поддержки EQAS о программе Cardiac Markers, 2024 г. Коэффициенты аналитической вариации (CVa) указаны для концентраций, соответствующих референтному диапазону, и только для групп с числом участников (n) более 10.

Наиболее полно в межлабораторных системах представлена диагностическая система Architect, Abbott. В системе EQAS в 2024 году ежемесячно участвовали до 51 лаборатории, что обеспечивает корректную оценку относительной правильности и прецизионности измерения. В частности, при расчете неопределенности может быть учтено, что фактическая прецизионность в условиях воспроизводимости превышает предустановленное значение. Малочисленность групп «Immolute, Siemens» в данном случае не позволяет уверенно оценить воспроизводимость, однако установленные производителем показатели прецизионности были нами верифицированы ранее [25]. Производитель диагностической системы Maglumi, Snibe относительно недавно вышел на рынок Российской Федерации. В то же время программа EQAS «Cardiac Markers» в России не сертифицирована, а доступность систем межлабораторного сличения ограничено их высокой стоимостью. Между тем, такие программы – это, зачастую, единственный источник сведений о правильности измерения и незаменимый инструмент для верификации прецизионности. Таким образом, внедрение этих программ особенно актуально для тех новых методов, показатели точности которых напрямую влияют на клиническое решение, основанное на пороговой величине.

Таблица 1
Метрологическая прослеживаемость калибраторов некоторых иммунохемилюминесцентных диагностических систем определения уровня гомоцистеина

Диагностическая система	Наивысшая ступень метрологической прослеживаемости
Immolute, Siemens, США	Нет доступных данных
Architect, Abbott, Германия	Внутренний стандартный образец S-аденозил-L-гомоцистеина в фосфатном буфере
Maglumi, Snibe, Китай	Standard reference material "Metabolites in frozen human plasma" National institute of standards and technology (NIST SRM, код 1950; 8,5 мкмоль/л)

Таблица 2
Средние значения концентрации гомоцистеина в контрольных материалах (KM) EQAS и референтные диапазоны для некоторых диагностических систем

Диагностическая система	Средние значения, мкмоль/л				95% референтный диапазон
	KM 8	KM 9	KM 5	KM 10	
Immolute, Siemens	2,8	4,57	11,5	22,5	<12,0
Architect, Abbott	2,7	4,61	11,4	21,9	<16,2 мужчины <13,6 женщины
Maglumi, Snibe	–	–	–	–	<14,7
Cobas c, Roche	4,42	7,17	16,1	25,6	<12,0 женщины <15,0 мужчины

Таблица 3
Показатели прецизионности некоторых методов измерения уровня гомоцистеина, в условиях воспроизводимости

Диагностическая система	Инструкция, CVa	UNITY		EQAS	
		CVa	n	CVa	n
Immolute, Siemens	4,1–10,4	–	1	8,1	11
Architect, Abbott	5,9–6,3	6,8–9,2	5	4,7–14,1	48–51
Maglumi, Snibe	3,9–5,7	–	0	–	0

Таблица 4
Сведения о биологической вариации уровня гомоцистеина, *biologicalvariation.eu*

Источник, год получения данных	БВ		Характеристика наблюдений			
	CV ₁	CV ₆	Пол	n	Возраст, лет	Период, недели
ГОСТ Р 53022.3–2008 (1951–1998)	2,8	6,4	-	-	-	-
EFLM, мета-анализ 2024, медиана (2019–2022)	6,1	27,3	М Ж	-	-	5–10
EFLM, Ma L. et al., 2022	4,6	28,1	М Ж	26 22	21–45	5
EFLM, Corte Z. et al., 2020	8,8	48,3	М Ж	3 8	21–50	5
EFLM, Lindberg M. et al., 2019	7,4	24,2	Ж	-	-	10

При трактовке результатов с использованием референтных диапазонов, а также при динамическом клинико-лабораторном обследовании, определенную роль играют сведения о биологической вариации уровня аналита [28]. Актуальные на апрель 2024 года данные о коэффициентах индивидуальной (CV₁) и межиндивидуальной (CV₆) биологической вариации (БВ) уровня гомоцистеина присутствуют в базе данных Европейской федерации аналитической химии и лабораторной медицины (EFLM) и представлены в *таблице 4*.

Данные о БВ (*табл. 4*), так же, как и референтные популяционные диапазоны (*табл. 2*), относятся к лицам молодого и среднего возраста, поскольку для других возрастных категорий их ценность менее значима. Возможно, по мере публикации результатов новых исследований, сведения о биологической вариации будут уточняться и детализироваться. В целом важно, что CV₁ не превышает CV₆. Следовательно, клинически информативно и достаточно оценивать динамику уровня гомоцистеина на основании неопределенности измерения.

Заключение

Роль гомоцистеина как маркера риска развития и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний и беременности подтверждена в многочисленных исследованиях. В клинической практике используются количественные критерии гомоцистеинемии, однако результаты лабораторных исследований могут различаться в зависимости от аналитического метода. Рассмотренные иммунохимические методы в целом демонстрируют приемлемую воспроизводимость и прецизионность измерения концентрации гомоцистеина. Для оценки степени гармонизации различных методов, в том числе ферментативных, требуется внедрение в практику медицинских лабораторий Российской Федерации программы внешней оценки качества «Cardiac Markers, EQAS» и систем межлабораторных сличений при условии открытого доступа к их итоговым межлабораторным отчетам.

Список литературы / References

- Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanisms and role in vascular and hepatic fibrosis / E.R. Garcia-Tevijano, C. Berasain, J.A. Rodriguez, F.J. Corrales, R. Arias, A. Martin-Duce, J. Caballeria, J.M. Mato, M.A. Avila. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – № 5. – P. 1217–1221. DOI:10.1161/hy1101.099499.
- Лебедева, А.Ю. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему / А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // *Российский кардиологический журнал*. К 95-летию кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета в рамках 100-летия РГМУ. Внеочередной выпуск. – 2006. – С. 149–157. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-0-149-157
- Lebedeva A. Yu. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему / А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // *Russian Journal of Cardiology*. – 2006. – P. 149–157. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2006-0-149-157
- Lentz, S.R. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? // S.R. Lentz, W.G. Haynes // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – Vol. 71. – № 9. – P. 729–734. DOI:10.3949/cjcm.71.9.729
- Uel, P.M. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease plasma levels in health, disease, and drug therapy / P.M. Uel, H. Refsum // *Medicine*. – 1989. – P. 114–150.
- Relation of plasma total homocysteine to cardiovascular mortality in a French population / J. Blacher, A. Benetos, J. Kirzin, A. Malmjac, L. Guize, M.E. Safar // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 90. – № 6. – P. 591–595. DOI: 10.1016/S00002-9149(02)02561-4.
- Homocysteine and risk of cardiovascular disease / F. Andreotti, F. Burzotta, A. Manzoli, K. Robinson // *The Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2000. – Vol. 9. – № 1. – P. 13–21. DOI: 10.1023/a:1018675624181.
- Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. Homocysteine Studies Collaboration // *The Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 288. – № 1. P. 2015–2022. DOI:10.1001/jama.288.16.2015
- Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study / S.E. Vollset, H. Refsum, A. Tverdal, O. Nygard, J.E. Nordrehaug, G.S. Tell, P.M. Ueland // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol. 74. – № 1. – P. 130–136. DOI:10.1093/ajcn/74.1.130
- Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction / G. Hu, J. Zhang, Y.G. Tian, Y.H. Li, L. You, L. J. Qiao // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – Vol. 20. – № 19. – P. 4124–4128.
- Медведев, Д.В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // *Кардиологический вестник*. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 52–57.
- Medvedev, D.V. Molecular mechanisms of homocysteine's toxic action / D.V. Medvedev, V.I. Zvyagina // *Russian cardiology bulletin*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 52–57. (In Russ.)

- Маслов, А.П. Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией / А.П. Маслов, А.Т. Теляков, А.В. Кузнецова // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 4. – С. 18–24. Maslov, A.P. Hyperhomocysteinemia and increased risk of cardio-vascular complications in patients having ischemic heart disease with atherogenic hypercholesterolemia / A.P. Maslov, A.T. Telyakov, A.V. Kuznetsova // *Siberian Scientific Medical Journal*. – 2009. – № 4. – С. 18–24. (In Russ.)
- Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk / B.C. Teixeira, A.L. Lopes, R.C.O. Macedo, C.S. Correa, T.R. Ramis, J.L. Ribeiro, Oliveira A. Reischak // *The Journal Vascular Brasileiro*. – 2014. – Vol. 132. – P. 108–115.
- Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease / S. Seshadri, A. Beiser, J. Selhub, P.F. Jacques, I.H. Rosenberg, R.B.D'Agostino, P.W. Wilson, P.A. Wolf // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – № 7. – P. 476–483. DOI: 10.1056/NEJMoa011613.
- The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease / H. Refsum, E. Nurk, A.D. Smith, P.M. Ueland, C.G. Gjesdal, I. Bjelland, A. Tverdal, G.S. Tell, O. Nygard, S.E. Vollset // *The Journal of Nutrition*. – 2006. – Vol. 136. – № 6. – P. 1731S–1740S. DOI: 10.1093/jn/136.6.1731S.
- Van Guldener, C. Hyperhomocysteinemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation / C. Van Guldener, F. Stam, C.D. Stehouwer // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2005. – Vol. 43. – № 10. – P. 1026–1031. DOI: 10.1515/CCLM.2005.180
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых рисков в клинической практике (пересмотр 2012 г.) // *Российский кардиологический журнал*. 2012. – № 4. – Приложение 2. – С. 4–84.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2012) // *Russian Journal of Cardiology*. 2012. – № 452. – P. 4–84. (In Russ.)
- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *European Heart Journal*. 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные Рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина, Н.Е. Гаврилова, Р.А. Еганян, А.М. Калинина, Н.С. Карамнова, Ж.Д. Кобалава, А.В. Концевая, В.В. Кухарчук, М.М. Лукьянов, Г.Я. Масленникова, С.Ю. Марцевич, В.А. Метельская, А.Н. Мешков, Р.Г. Оганов, М.В. Попович, О.Ю. Соколов, О.Ю. Сухарева, О.Н. Ткачова, С.А. Шальнова, М.В. Шестакова, Ю.М. Юферева, И.С. Явехов // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – Том 23. – № 6. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. // *Russian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 23. – № 6. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Клинические рекомендации Европейской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В.В. Кухарчук, М.М. Ехов, И.В. Сергиенко, Г.Г. Арабидзе, Т.В. Балахонova, Гуревич В.С., Зельвейн П.А., Мураталиев Т.М., Мырзахметова Г.Ш., Суджаева О.А., А.Б. Шек, В.А. Азизов, Н.Б. Горнякова, М.А. Качковский, П.П. Малышев, С.Н. Овровский, А.А. Соколов, А.Б. Сумароков, А.Г. Обрезан, И.И. Шапошник, М.Б. Анциферов, А.А. Анцелес, Д.М. Аронов, Н.М. Ахмеджанов, О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, М.Г. Бубнова, М.И. Воевода, Г.Р. Галстян, А.С. Галавич, О.М. Драпкина, Д.В. Дуляков, С.Я. Ерётин, Р.С. Карпов, Ю.А. Карпов, Н.А. Козилова, Г.А. Конавалов, В.О. Константинов, Е.Д. Космачёва, С.В. Недогода, В.Э. Олейников, Ю.И. Рапино, В.В. Скибицкий, О.Г. Смоленская, Ю.Ш. Халимов, И.Е. Чазова, А.Е. Филиппов, М.В. Шестакова, С.С. Якушин // *Европейский кардиологический журнал*. – 2020. – № 2. – С. 6–29.
- Eurasian Association of Cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020) / Valery V. Kukharuch, Marat V. Ezhov, Igor V. Sergienko, Grigory G. Arabidze, Tatyana V. Balakhonova, Victor S. Gurevich, Parunak A. Zelyevan, Tulkun M. Murataliev, Gulzhan Sh. Myrzhakmetova, Olga A. Sudzhaeva, Alexander B. Shek, Vasaadaf A. Azizov, Natalya B. Gornoyakova, Michael A. Kachkovsky, Pavel P. Malyshev, Sergei N. Pokrovsky, Igor V. Sergienko, Alexey A. Sokolov, Alexander B. Sumarokov, Andrei G. Obrezan, Igor I. Shaposhnik // *Eurasian heart journal*. – 2020. – № 2. – P. 6–29. (In Russ.) DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
- Andersson, A. Homocysteine export from erythrocytes and its implication for plasma sampling / A. Andersson, A. Isaksson, B. Hultberg // *Clinical chemistry*. – 1992. – Vol. 38. – № 7. – P. 1311–1315.
- Metabolomics of ADSOL (AS-1) red blood cell storage / J.D. Roback, C.D. Josephson, E.K. Waller, J.L. Newman, S. Karateka, K. Uppal, D.P. Jones, J.C. Zimring, L.J. Dumont // *Transfusion medicine reviews*. 2014. Vol. 28. – № 2. – P. 41–55. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.01.003.
- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. – Т.1, под ред. Б.В. Догдова, Б.В. Меншикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
- Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: nacional'noe rukovodstvo. – Vol.1 / ed. V.V. Dolgov, V.V. Menshikov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 928 p. (In Russ.)

23. ГОСТ Р 53079.4–2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа= Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests. Part 4. Rules for conducting of preanalytical stage: национальный стандарт Российской Федерации: официальное издание: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. N 554-ст: введен впервые: дата введения 2010–01–01 / разработан Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова Росздрава, кафедрой биохимии Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава.– Москва: Стандартинформ, 2009.– 65 с.
GOST R 53079.4–2008. Quality assurance of clinical laboratory tests. Part 4. Rules for conducting of preanalytical stage.– Moscow: Standartinform, 2009.– 65 p. (In Russ.).
24. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Алан Г. Б. Ву [и др.]; пер. с англ. В. В. Меньшикова; ред. пер. Т. И. Лукичева.– 4-е изд.– Москва: Лабора, 2013.– 1279 с.; 24 см.; ISBN 978-5-903284-12-2.
Tietz clinical guide to laboratory tests. Fourth edition / Alan H. B.; transl. V. V. Menshikov.– Moscow: Labora, 2013.– 1280 p.; ISBN 978-5-903284-12-2. (In Russ.)
25. Ковязина, Н. А. Лабораторные аспекты стандартизации преаналитического этапа исследования гомоцистеина / Н. А. Ковязина, Н. А. Алхутова // Справочник заведующего КДЛ.– 2017 г.– № 11.– С. 20–32.
Kovyazina, N. A. Laboratornyye aspekty standartizatsii preanaliticheskogo etapa issledovaniya gomoicisteina / N. A. Kovyazina, N. A. Alkhutova // Spravochnik zaveduyushchego KDL.– 2017.– № 11.– P. 20–32. (In Russ.).
26. Commutability of NIST SRM 1955 Homocysteine and Folate in Frozen Human Serum with selected total homocysteine immunoassays and enzymatic assays / B. C. Nelson, C. M. Pfeiffer, M. Zhang, D. L. Duewer, K. E. Sharpless, K. A. Lipka // Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.– 2008. Vol. 395.– № 1–2.– P. 99–105. DOI: 10.1016/j.cca.2008.05.016.
27. ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике= Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 6. Use in practice of accuracy values: государственный стандарт Российской Федерации: официальное издание: принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 23 апреля 2002 г. N 161-ст.: введен впервые: дата введения 2002–11–01 / разработан Федеральным государственным унитарным предприятием (Всероссийский научно-исследовательский институт метрологической службы) Госстандарта России (ВНИИМС). Всероссийским научно-исследовательским институтом стандартизации (ВНИИ Стандарт), Всероссийским научно-исследовательским институтом классификации, терминологии и информации по стандартизации и качеству (ВНИИКИ) Госстандарта России.– Москва, Стандартинформ, 2009.– 42с.
GOST R ISO 5725-6-2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 6. Use in practice of accuracy values.– Moscow. Standartinform, 2009.– 42 p. (In Russ.).
28. Ковязина, Н. А. Биологическая вариация – вклад в клиническую неопределенность и роль в обеспечении качества количественных лабораторных исследований / Н. А. Ковязина, Н. А. Алхутова, С. С. Алексанин // Менеджмент качества в медицине.– 2023.– № 3.– С. 101–107.
Kovyazina, N. A. Biological variation – contribution to clinical uncertainty and role in quality ensuring of quantitative laboratory studies / N. A. Kovyazina, N. A. Alkhutova, S. S. Aleksanin // Quality management in medicine.– 2023.– № 3.– P. 101–107. (In Russ.).

Статья поступила / Received 18.03.2025

Получена после рецензирования / Revised 02.04.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Ковязина Надежда Алексеевна, д.м.н., заведующая лабораторией серологических исследований и алергодиагностики¹. SPIN-code: 4158-6606. ORCID: 0000-0002-0482-0802

Алхутова Н. А., к. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории отдела лабораторной диагностики¹. SPIN-code: 8732-2680. ORCID: 0000-0002-6268-8969

Жижица О. Л., к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней².

¹ ФГБУ «Всесоюзный центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам Гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Ковязина Надежда Алексеевна. E-mail: nakovzn@gmail.com

Для цитирования: Ковязина Н. А., Алхутова Н. А., Жижица О. Л. Гомоцистеин. Лабораторные аспекты клинического применения. Медицинский алфавит. 2025; (22): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-43-47>

About authors

Kovyazina Nadezhda A., DM Sci (habil.), head of Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics¹. SPIN-code: 4158-6606. ORCID: 0000-0002-0482-0802

Alkhutova N. A., PhD Bio Sci., senior researcher at Laboratory of Clinical Laboratory Dept¹. SPIN code: 8732-2680. ORCID: 0000-0002-6268-8969

Zhizhina O. L., PhD Med, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases².

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Kovyazina Nadezhda A. E-mail: nakovzn@gmail.com

For citation: Kovyazina N. A., Alkhutova N. A., Zhizhina O. L. Homocysteine. Laboratory aspects of clinical application. Medical alphabet. 2025; (22): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-43-47>

