

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

# Экскреция триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты с мочой при мочекаменной болезни

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.А. Голованов<sup>1</sup>, В.Н. Синюхин<sup>1</sup>, В.А. Ташлицкий<sup>2</sup>, А.В. Сивков<sup>1</sup>, М.Ю. Просянников<sup>1</sup>, Н.В. Анохин<sup>1</sup>, Д.А. Войтко<sup>1</sup>, В.В. Дрожжева<sup>1</sup>, Д.А. Еремеева<sup>3</sup>, О.И. Аполихин<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

<sup>2</sup> МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет; д. 1, стр. 3, Ленинские горы, Москва, 119991, Россия

<sup>3</sup> МГМУ им. Сеченова, институт клинической медицины; д. 11, стр. 2, ул. Россолимо, Москва, 119021, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, г. Москва, 125284, Россия

<sup>5</sup> Российский университет дружбы народов, медицинский институт; д. 8, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

**Контакт:** Анохин Николай Валерьевич, [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru)

## Аннотация:

**Введение.** Роль органического матрикса мочевых камней в литогенезе при мочекаменной болезни (МКБ) до сих пор остается неясной. Присутствие большого количества белка в матриксе мочевых камней дает основание предполагать участие белкового матрикса в литогенезе. Поскольку аминокислоты входят в состав матричных белков мочевого камня, большой интерес представляет исследование спектра аминокислот мочи при МКБ.

**Материал и методы.** Проведен анализ экскреции с мочой при МКБ следующих аминокислот и низкомолекулярных соединений: триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты. Использовали метод ультраэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометром TQD.

**Результаты.** Для пациентов с оксалатной формой МКБ свойственна более высокая активность экскреции холина и саркозина, по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с мочекаменной болезнью, в отличие от здоровых лиц, отмечена более высокая экскреция холина и чрезвычайно повышенная концентрация в моче триметиллизина. Для оксалатного уролитиаза, в отличие от мочекаменной болезни (уратного), характерны весьма низкая концентрация триметиллизина, холина, саркозина и более высокий уровень экскреции триптофана.

**Выводы.** Интенсивность экскреции с мочой аминокислот и низкомолекулярных соединений имеет характерные особенности у пациентов с различными типами МКБ и здоровых лиц. Наряду с известными метаболическими литогенными факторами мочи показатели экскреции этих аминокислот и низкомолекулярных веществ, по-видимому, могут служить критериями активности оксалатного или уратного литогенеза и быть использованы в качестве дополнительных целевых индикаторов для оценки успешности проводимого противорецидивного лечения.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; уролитиаз; литогенез; метаболические литогенные нарушения; метафилактика; аминокислотный спектр мочи.

**Для цитирования:** Голованов С.А., Синюхин В.Н., Ташлицкий В.А., Сивков А.В., Просянников М.Ю., Анохин Н.В., Войтко Д.А., Дрожжева В.В., Еремеева Д.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Экскреция триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты с мочой при мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):68-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

# Urinary excretion of tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxic acid in urolithiasis

CLINICAL STUDY

S.A. Golovanov<sup>1</sup>, V.N. Sinyukhin<sup>1</sup>, V.A. Tashlitsky<sup>2</sup>, A.V. Sivkov<sup>1</sup>, M.Yu. Prosyannikov<sup>1</sup>, N.V. Anokhin<sup>1</sup>, D.A. Voytko<sup>1</sup>, V.V. Drozhzheva<sup>1</sup>, D.A. Eremeeva<sup>3</sup>, O.I. Apolikhin<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, 1, building 3, Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> Sechenov Moscow State Medical University, Institute of Clinical Medicine; 11, building 2, Rossolimo street, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

<sup>5</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 8, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

**Contacts:** Nikolai V. Anokhin, [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru)

## Summary:

**Introduction.** The role of the organic matrix in urinary stones genesis in urolithiasis patients is still unclear. The presence of a large amount of protein in the urinary stones matrix suggests the participation of the protein matrix in lithogenesis. Research of the amino acids spectrum in urine is of great interest so far as amino acids are the part of the matrix proteins of the urinary stone.

**Material and methods.** We analyzed urinary excretion of the following amino acids and low molecular weight compounds: tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxine acid. We used ultra-performance liquid chromatography in combination with a TQD mass spectrometer.

**Results.** A higher level of excretion of choline and sarcosine is typical for patients with oxalate stones, compared with healthy people. Uric acid stone patients have high concentration of choline and extremely increased concentration of trimethyllysine in the urine unlike healthy individuals. Very low concentration of trimethyllysine, choline, sarcosine and higher excretion of tryptophan are specific for oxalate urolithiasis, in contrast to urate stone patients.

**Conclusion.** The intensity of amino acids and low molecular weight compounds urinary excretion has characteristic features in patients with various types of urolithiasis and healthy individuals. Indicators of excretion of these amino acids and low molecular weight substances can serve as criteria for the activity of oxalate or urate lithogenesis along with the known metabolic lithogenic factors of urine. We can use it as additional target indicators to assess the success of anti-relapse treatment.

**Key words:** urolithiasis; lithogenesis; metabolic lithogenic disorders; metaphylaxis; amino acid spectrum of urine.

**For citation:** Golovanov S.A., Sinyukhin V.N., Tashlitsky V.A., Sivkov A.V., Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Voytko D.A., Drozhzheva V.V., Ereemeeva D.A., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Urinary excretion of tryptophan, lysine, trimethyllysine, sarcosine, choline and 4-pyridoxine acid in urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):68-75; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-68-75>

## ВВЕДЕНИЕ

Структура всех типов мочевых камней представлена кристаллическим минеральным компонентом и органическим матриксом, который составляет 2-3% от общего сухого веса камня и состоит в основном из белков (64%), липидов (7-12%), гликозаминогликанов (20%) и углеводов (8%) [1-6].

Роль матрикса мочевых камней в литогенезе до сих пор остается неясной. Ранее полагали, что формирование органического матрикса в мочевых камнях связано с тем, что в процессе кристаллизации некоторые биомолекулы мочи оказываются пассивно захваченными внутренними неорганическими слоями камня. Ряд исследователей рассматривали матрикс и его повсеместное присутствие во всем объеме мочевого камня как результат простой физической адсорбции мукопротеинов мочи на кристаллических поверхностях [7-8].

Другие авторы указывают на важную роль матрикса как активного вещества в процессе построения структуры и формирования мочевых камней, способного контролировать кристаллизацию в пределах своих границ [2, 4, 9, 10].

Присутствие большого количества белка в матриксе уролитов дает основание предполагать участие белкового матрикса в литогенезе. Считают, что мочевые белки играют значительную роль в формировании конкрементов, способствуя росту кристаллов и их адгезии с клетками уротелия [7, 11]. Являясь необходимым компонентом мочевых камней, эти матричные белки играют роль скелета (матрицы) и обеспечивают дальнейший процесс биоминерализации [12].

Некоторые матричные белки могут проявлять антилитогенную активность, оказывая ингибиторный эффект на процессы роста мочевых конкрементов, а также снижать цитотоксическое действие кристаллов оксалата кальция на уротелий [6, 10, 13, 14].

Обнаружено, что кристаллы кальция оксалата моногидрата могут оказывать на клетки уротелия, цитотоксическое воздействие с активацией воспалительных и стрессовых биомаркеров. Однако этот цитотоксический

эффект кристаллов оксалата кальция на клетки уротелия значительно ослабляется в присутствии белков матрикса мочевых камней и сопровождается снижением активности воспалительного ответа и апоптической гибели клеток, что указывает на способность матричных белков защищать клетки уротелия от повреждения кристаллами оксалата кальция [10].

Известно более 20 матричных белков [1, 15]. Разные типы мочевых камней отличаются по составу матричных белков. Уромодулин и альбумин обнаруживают во всех мочевых камнях и присутствие этих белков не зависит от типа минерального компонента. В то же время остеопонтин, протромбин, белок S и белок Z идентифицированы исключительно в кальций-оксалатных камнях [16-20]. Характерным для камней из мочевой кислоты является наличие в их матриксе фрагментов иммуноглобина G, которые, как полагают, играют важную роль в агрегации кристаллов мочевой кислоты [21, 22].

Большой интерес представляет исследование спектра аминокислот мочи при мочекаменной болезни (МКБ), поскольку они входят в состав матричных белков мочевого камня. Отмечены особенности экскреции аминокислот с мочой у здоровых людей и больных МКБ [23-25]. Многие аминокислоты (аргинин, глицин, гистидин, аспаргат, глутамат и другие) способны образовывать растворимые комплексы с кальцием, что дает основание предполагать важную роль аминокислот мочи в процессах камнеобразования [26-28]. Такие аминокислоты, как глицин, серин, гидроксипролин и триптофан участвуют в синтезе оксалатов, экскретируемых с мочой, и могут оказывать влияние на процесс оксалатного литогенеза [29].

Целью настоящей работы явилось исследование в моче пациентов с оксалатными и мочекислыми камнями некоторых аминокислот и низкомолекулярных метаболитов, участвующих в аминокислотном обмене.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали содержание в моче некоторых аминокислот и низкомолекулярных соединений у пациентов

с МКБ и здоровых лиц. Обследовано 19 пациентов (15 мужчин и 4 женщины) с оксалатным уролитиазом и 14 пациентов (6 мужчин и 8 женщин) с мочекислотной формой МКБ в возрасте от 33 до 56 лет. В качестве контрольной группы выступили 7 здоровых мужчин (33-49 лет). В исследование включали лиц, в клиническом анализе мочи которых не было выявлено признаков воспаления. Все пациенты находились на стандартной диете.

Проведен анализ экскреции с мочой при МКБ следующих аминокислот и низкомолекулярных соединений: триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина и 4-пиридоксиновой кислоты. Использовали метод ультраэффективной жидкостной хроматографии (Ultra-performance liquid chromatography, UPLC) в сочетании с масс-спектрометром TQD (Waters ACQUITY UPLC, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов с МКБ, в отличие от здоровых лиц, выявлено снижение в 5,85 раза ( $p = 0,054$ ) концентрации триметиллизина (рис. 1А). Такая же тенденция отмечена у пациентов с оксалатными камнями ( $p = 0,099$ ), в отличие от мочекислового уролитиаза, что представлено на рисунках 1В и 1С.

У всех больных МКБ в отличие от здоровых лиц отмечалась тенденция к повышению триметиллизина (рис. 1А,  $p = 0,075$ , U-критерий Манна-Уитни). Показательно значительное увеличение (в 109,7 раза) экскреции триметиллизина у пациентов с мочекислыми

камнями (рис. 1С,  $p = 0,00037$ ). Экскреция этой аминокислоты у пациентов с оксалатным уролитиазом не отличалась статистически значимо от этого показателя у здоровых лиц (рис. 1В).

Обнаружено, что в моче пациентов с МКБ величина показателя саркозин/креатинин (в мг/ммоль креатинина) достигает чрезвычайно высокого уровня, превышая значение этого показателя у здоровых лиц в 472,0 раза (рис. 2А,  $p = 0,00005$ , U-критерий Манна-Уитни). Такое увеличение было обусловлено еще более значительным возрастанием концентрации саркозина в моче у пациентов с мочекислыми камнями – в 1067,4 раза, по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2С,  $p = 0,0034$ ). В то же время, у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом концентрация саркозина мочи была всего лишь в 33,3 раза выше, чем у здоровых людей (рис. 2В,  $p = 0,020$ ).

Следует отметить, что в моче пациентов с МКБ уровень холина коррелировал с концентрацией саркозина. Так, наибольший уровень холина (в 3,5 раза выше, чем у здоровых людей) наблюдали в моче пациентов с уратным уролитиазом, при котором отмечена самая высокая концентрация саркозина (рис. 2С,  $p = 0,0052$ ). И наоборот, по сравнению со здоровыми лицами самые низкие уровни холина и саркозина были обнаружены в моче пациентов с оксалатными камнями (рис. 2В,  $p = 0,049$ ).

Показатели экскреции пиридоксиновой кислоты с мочой не имели существенных различий у здоровых лиц и у пациентов с оксалатным или уратным уролитиазом (рис. 2 и рис. 3).

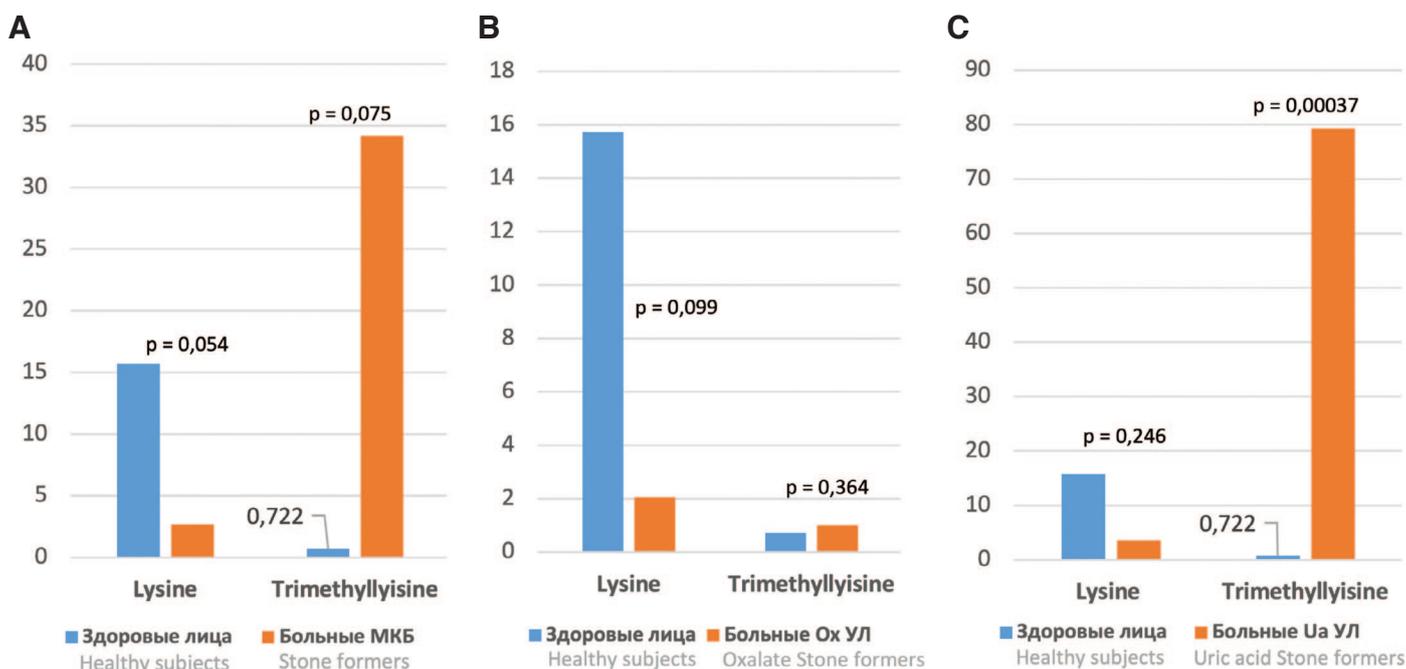


Рис 1. Экскреция лизина и триметиллизина с мочой (в мг/мм креатинина мочи)  
 А - у здоровых лиц и пациентов с МКБ;  
 В - у здоровых лиц и пациентов с оксалатным уролитиазом (Ох-УЛ);  
 С - у здоровых лиц и пациентов с мочекислым уролитиазом (Уа-УЛ)

Fig. 1 Urinary excretion of lysine and trimethyllysine (mg/mM urinary creatinine)  
 А - Healthy subjects vs stone formers;  
 В - Healthy subjects vs oxalate stone formers (Ox-SF);  
 С - Healthy subjects vs uric acid stone formers (Ua-SF)

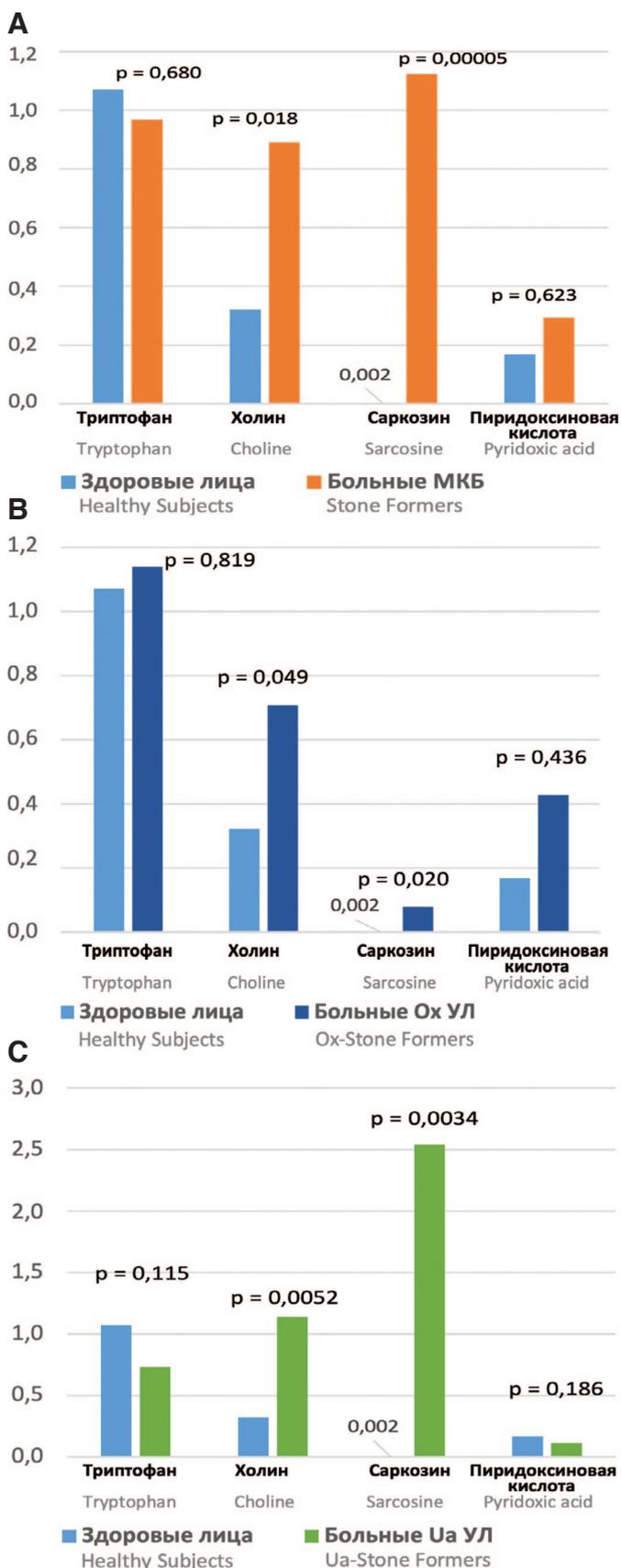


Рис. 2. Экскреция аминокислот и их метаболитов с мочой (в мг/мм креатинина мочи)  
 А - у здоровых лиц и пациентов с МКБ;  
 В - у здоровых лиц и пациентов с оксалатным уролитиазом (Ох-УЛ);  
 С - у здоровых лиц и пациентов с мочекислым уролитиазом (Уа-УЛ)  
 Fig. 2. Urinary excretion of amino acids and their metabolites (mg/mM urinary creatinine)  
 А - Healthy subjects vs stone formers;  
 В - Healthy subjects vs oxalate stone formers (Ox-SF);  
 С - Healthy subjects vs uric acid stone formers (Ua-SF)

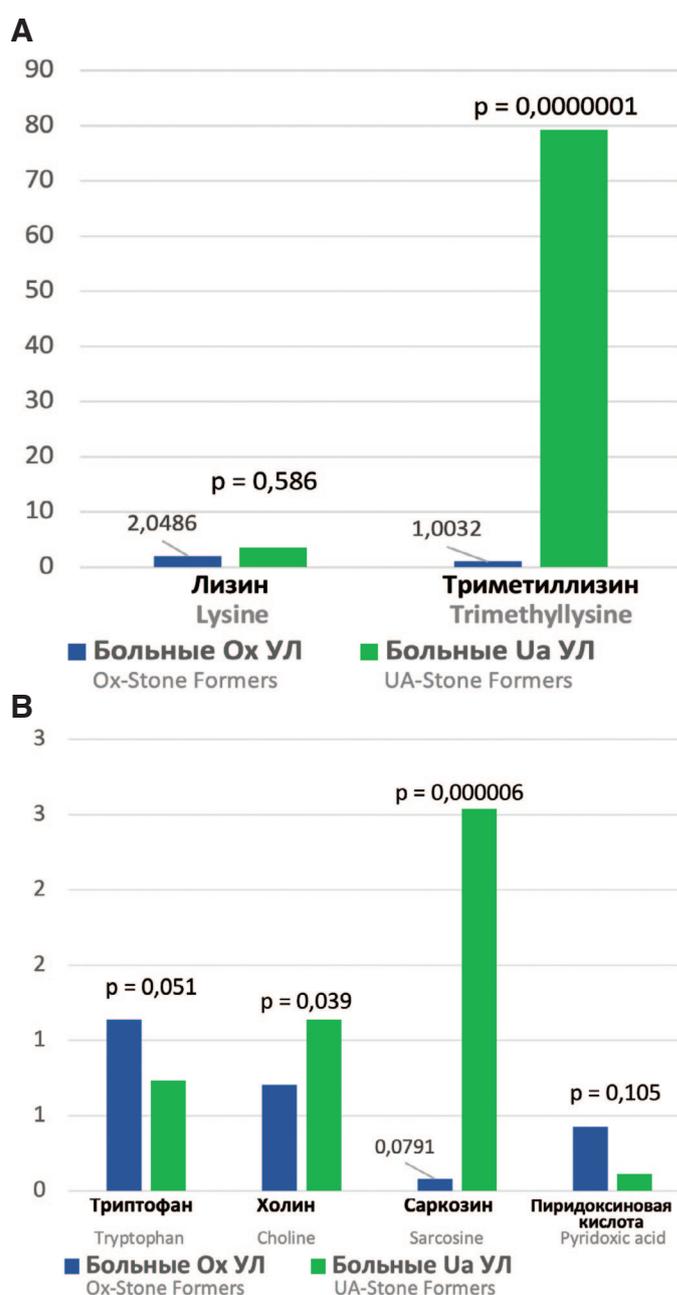


Рис. 3. Сравнение экскреции изучаемых веществ с мочой (в мг/мм креатинина мочи) у пациентов с оксалатным (Ох-УЛ) и мочекислым уролитиазом (Уа-УЛ)  
 Fig. 3. Urinary excretion of amino acids and their metabolites (mg/mM urinary creatinine) in oxalate stone formers (Ox-Stone Formers) and uric acid stone formers (Ua-Stone Formers)

Сравнение показателей экскреции с мочой изучаемых аминокислот и низкомолекулярных соединений у больных МКБ позволило выявить, что для оксалатного уролитиаза, в отличие от мочекислового (уратного), характерна весьма низкая концентрация в моче триметиллизина (снижена в 78,0 раз,  $p = 0,0000001$ ), а также снижение экскреции холина (в 1,61 раза,  $p = 0,039$ ) и саркозина (в 32,1 раза,  $p = 0,000006$ ). В то же время, пациенты с оксалатными камнями отличались от больных уратным уролитиазом более высоким уровнем экскреции триптофана (в 1,56 раза,  $p = 0,051$ ) и тенденцией к повышению экскреции пиридоксиновой кислоты (в 3,85 раза,  $p = 0,105$ , U-критерий Манна-Уитни). Эти зависимости отражены на рисунке 3. 📌

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно ряду работ у больных МКБ наблюдали пониженную экскрецию с мочой глицина и значительное снижение экскреции треонина, аспарагиновой кислоты, лизина, цистина и гистидина, по сравнению со здоровыми лицами, хотя другие авторы не обнаруживали таких различий [23-25, 30].

В проведенном нами исследовании показано, что у всех пациентов с МКБ в отличие от здоровых лиц отмечена более низкая экскреция лизина с мочой, что соответствует указанным выше литературным данным, причем у пациентов с оксалатными камнями наблюдали тенденцию к снижению экскреции этой аминокислоты по сравнению с мочекислым уролитиазом.

Известно, что лизин и еще четыре аминокислоты (аспарагиновая кислота, глютаминовая кислота, глицин, аланин) являются основными аминокислотами белкового матрикса кальций-оксалатных мочевого камней [24]. Это особенно важно, если учесть, что лизин обладает способностью образовывать растворимые комплексы с кальцием, а его кальций-связывающая способность сильно зависит от значений pH мочи. Так, при сдвиге pH от 6,0 до 9,0 способность лизина, как аминокислоты, обладающей свойствами основания, возрастает в 2,6 раза [27].

Проведенный нами анализ 708 случаев МКБ косвенно согласуется с этими результатами. Отмечено, что при повышении pH мочи с 5,6-5,9 до 7,3-9,0 частота встречаемости кальций-оксалатных камней снижается почти в 5 раз с 51,4% до 10,5% ( $p = 0,00002$ , по критерию Хи-квадрат Пирсона) [31]. Снижение частоты формирования кальций-оксалатных камней при повышении pH мочи, по-видимому, может быть связано также с увеличением способности лизина мочи хелатировать ионы кальция, сохраняя образующийся комплекс лизин+кальций в растворенном состоянии и препятствуя, тем самым, вовлечению кальция в процесс оксалатного литогенеза [27].

Еще одним фактором усиления активности кальций-оксалатного литогенеза можно считать наличие в матриксе кальций-содержащих камней большого количества лизина, доля которого среди аминокислот со щелочными свойствами является самой высокой и достигает 20% [32]. Известно также, что большая часть матриксных белков локализована в поверхностных слоях камня, где содержание их вдвое выше, чем во внутренних слоях. Этот градиент концентрации, как считают, способствует вовлечению матрикса в «ростовой фронт» на поверхности камня с миграцией в наружные слои органического матриксного материала из «более старых» внутренних слоев [33].

Таким образом, низкая концентрация лизина в моче у пациентов с оксалатными камнями может указывать на его преимущественное включение в состав

матриксного белка. По-видимому, возможная роль лизина в литогенезе заключается в том, что эта аминокислота в составе поверхностных матриксных белков способна связывать кальций мочи, вовлекая его в активный процесс формирования новых слоев оксалатного камня.

Тенденция к снижению лизина в моче при оксалатном уролитиазе, отмеченная в нашей работе, была обнаружена также К. Kohri и соавт. [28]. По мнению автора, процесс активного оксалатного литогенеза у таких пациентов может быть связан с включением комплексов лизин+кальций мочи в минеральную основу оксалатных камней.

Следует полагать, что низкая концентрация лизина в моче при оксалатном уролитиазе может также приводить к снижению способности мочи связывать кальций и образовывать растворимые комплексы лизин+кальций и, как следствие, служить дополнительным фактором увеличения мочевого концентрации кальция при оксалатном уролитиазе.

Как было установлено в настоящей работе, все больные МКБ имели тенденцию к повышению концентрации триметиллизина мочи по сравнению со здоровыми лицами. Это было обусловлено увеличенной более чем в 100 раз экскрецией триметиллизина у пациентов с мочекислыми камнями. Однако экскреция этой аминокислоты у пациентов с оксалатным уролитиазом не отличалась от величины этого показателя у здоровых лиц.

Известно, что триметиллизин является метилированным производным лизина и образуется путем посттрансляционного метилирования этой аминокислоты в ядерных белках (гистонах). В дальнейшем триметиллизин высвобождается в результате протеолиза. По сути, посттрансляционная модификация белков представляет собой «достройку» белка после его синтеза на рибосоме. Для многих белков посттрансляционная модификация оказывается завершающим этапом биосинтеза, который является частью процесса экспрессии генов [34].

Можно предполагать, что значительный рост концентрации в моче триметиллизина при уратном уролитиазе отражает процесс активного метилирования ядерных гистонов у этих больных. Поскольку деградация метилированных белков, таких как гистоны, является единственным источником триметиллизина, его уровень рассматривают в качестве маркера процесса глобального метилирования гистонов [35].

Кроме того, значительное увеличение концентрации триметиллизина в моче при уратном уролитиазе, по-видимому, может свидетельствовать о возрастании энергетических потребностей уротелия, поскольку известно, что триметиллизин является основным предшественником синтеза карнитина – метаболита, необходимого для транспорта и утилизации жирных кислот в

митохондриях [36]. Другая причина возрастания уровня триметиллизина в моче пациентов с мочекислыми камнями может быть связана с нарушением биосинтеза карнитина и замедлением превращения триметиллизина в карнитин.

Как было установлено, у пациентов с МКБ величина экскреции саркозина с мочой достигает очень высокого уровня, в 472 раз превышая значение этого показателя у здоровых лиц. Такое увеличение экскреции было обусловлено еще более значительным (в 1067 раз) возрастанием концентрации саркозина в моче у пациентов с мочекислыми камнями по сравнению со здоровыми лицами. Хотя у пациентов с кальций-оксалатным уролитиазом интенсивность экскреции саркозина с мочой была всего лишь в 33 раза выше, чем у здоровых людей.

Саркозин образуется в результате метаболизма таких эссенциальных нутриентов, как холин и метионин [37-39]. Очевидно, высокие значения показателя саркозин/креатинин мочи у пациентов с оксалатным и особенно с уратным уролитиазом могут быть обусловлены высокой концентрацией в моче холина, уровень которого у всех больных с МКБ в 2,8 раза превышал концентрацию холина у здоровых лиц.

Уровень холина в моче пациентов с МКБ коррелировал с концентрацией саркозина. Так, наибольший уровень холина наблюдали в моче пациентов с уратным уролитиазом, при котором отметили самую высокую концентрацию саркозина. И наоборот, в отличие от здоровых лиц самые низкие уровни холина и саркозина были обнаружены в моче пациентов с оксалатными камнями.

Известно, что холин служит основным источником триметилглицина, метилированного производного глицина, являющегося донором метильных групп, которые необходимы для процессов метилирования аминокислотных остатков лизина и глицина в ядерных гистоновых белках. И, в конечном счете, метилирование гистонов является важнейшим этапом таких процессов, как экспрессия генов и эпигенетическая регуляция [40].

Саркозин, как метилированный глицин (N-метилглицин), является промежуточным продуктом в метаболическом превращении холина в глицин [39]. Саркозин достаточно быстро может превращаться в глицин под действием саркозин-дегидрогеназы. Очевидно, накопление саркозина в моче может быть связано с угнетением процесса превращения саркозина в глицин. Однако более вероятным представляется обратный процесс: ускорение синтеза саркозина из глицина в реакции метилирования глицина в результате активации в целом процессов метилирования ядерных гистонов. Подобная зависимость была отмечена нами при анализе изменений показателей лизин/креатинин (в мг/мМ креатинина) и триметиллизин/креатинин (в мг/мМ креатинина) у здоровых лиц и больных МКБ.

Нами было отмечено, что для мочекислового уролитиаза, в отличие от оксалатного, характерна очень высокая концентрация в моче триметиллизина, повышенная экскреция с мочой холина и саркозина. Как уже обсуждалось, подобные изменения в обмене триметиллизина и соединений-доноров метильных групп (саркозина и холина), наблюдаемые у пациентов с мочекислым уролитиазом, могут свидетельствовать об активном процессе метилирования ядерных гистонных белков, что, по-видимому, можно считать характерной метаболической особенностью уратного литогенеза [35, 39, 40]. Следует отметить, что данных об экскреции с мочой при МКБ таких низкомолекулярных соединений, исследованных нами, как триметиллизин, саркозин, холин в доступной литературе не обнаружено.

Исследование уровня в моче пиридоксиновой кислоты (4-пиридоксиновой кислоты) является общепринятым критерием обеспеченности организма пиридоксином (витамином В6) [41]. Известно, что дефицит потребляемого с пищей пиридоксина может приводить к увеличению экскреции оксалатов с мочой и формированию оксалатных мочевого камней [42]. Проведенные нами исследования не выявили существенных различий в концентрации 4-пиридоксиновой кислоты в моче у здоровых лиц и пациентов с МКБ. Сходные результаты были получены также в работах других авторов [42, 43].

Пациенты с оксалатными камнями отличались от пациентов с уратным уролитиазом более высоким уровнем экскреции триптофана и тенденцией к повышению экскреции пиридоксиновой кислоты. Повышение экскреции триптофана при оксалатном уролитиазе может быть связано с тем, что предшественниками синтеза эндогенного оксалата, экскретируемого с мочой, является триптофан и другие аминокислоты (глицин, серин, гидроксипролин) вклад которых в экскрецию оксалата составляет от 40 до 65% [29].

## ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования выявлено, что интенсивность экскреции аминокислот и низкомолекулярных соединений (триптофана, лизина, триметиллизина, саркозина, холина, 4-пиридоксиновой кислоты) имеет характерные особенности у пациентов с оксалатными, мочекислыми камнями и здоровых лиц. Для пациентов с оксалатной формой МКБ свойственна более высокая активность экскреции холина и саркозина, по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с мочекислыми камнями, в отличие от здоровых лиц, отмечена более высокая экскреция холина и чрезвычайно повышенная концентрация в моче триметиллизина. Для оксалатного уролитиаза, в отличие от мочекислового (уратного), характерны весьма низкая концентрация триметиллизина, холина, саркозина и более высокий уровень экскреции триптофана. ■

Можно полагать, что характерные изменения показателей мочевой экскреции исследованных аминокислот и низкомолекулярных веществ свидетельствуют об участии этих соединений в процессах литогенеза оксалатных и уратных мочевых камней. Наряду с известными метаболическими литогенными факторами мочи

показатели экскреции этих аминокислот и низкомолекулярных веществ, по-видимому, могут служить критериями активности оксалатного или уратного литогенеза и быть использованы в качестве дополнительных целевых индикаторов для оценки успешности проводимого противорецидивного лечения. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Khan SR, Hackett RL. Role of organic matrix in urinary stone formation: an ultrastructural study of crystal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones. *J Urol* 1993;150(1):239-45. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35454-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35454-x).
- Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review. *J Urol* 1956;76(3):213-27. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66686-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66686-2).
- Morse RM, Resnick MI. Urinary stone matrix. *J Urol* 1988;139(3):602-6. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42541-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42541-9).
- Boyce, W. H. (1968). Organic matrix of human urinary concretions. *Am J Med* 45(4):673-683.
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: Molecular 414 mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013;292953. <https://doi.org/10.1155/2013/292953>.
- Narula S, Tandon S, Singh SK, Tandon C. Kidney stone matrix proteins ameliorate calcium oxalate monohydrate induced apoptotic injury to renal epithelial cells. *Life Sci* 2016(164):23-30. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.08.026>.
- Vermeulen CW, Lyon KS. Mechanisms of genesis and growth of calculi. *Am J Med* 1968;45(5):684-92. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(68\)90204-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(68)90204-0).
- Finlayson R, Vermeulen CW, Stewart KJ. Stone matrix and mucoprotein in urine. *J Urol* 1961(86):355-63. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)65178-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)65178-4).
- Boyce WH, King JS. Crystal matrix interrelations in calculi. *J Urol* 1959;81(3):351-65. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66024-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66024-5).
- Narula S, Tandon S, Baligar P, Singh SK, Tandon C. Human kidney stone matrix: Latent potential to restrain COM induced cytotoxicity and inflammatory response. *Chem Biol Interact* 2017(278):114-122. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.018>.
- Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol* 1978;15(6):442-448.
- Boyce WH, Sulkin NM. Biocolloids of urine in health and in calculous disease. III. The mucoprotein matrix of urinary calculi. *J Clin Invest* 1956;35(10):1067-1079. <https://doi.org/10.1172/JCI103361>.
- Aggarwal KP, Tandon S, Naik PK, Singh SK, Tandon CD. Peeping into human renal calcium oxalate stone matrix: characterization of novel proteins involved in the intricate mechanism of urolithiasis. *Plos One* 2013;8(7):69916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069916>.
- Pathak P, Singh SK, Tandon C. Mass spectrometric identification of human phosphate cytidyl-yltransferase 1 as a novel calcium oxalate crystal growth inhibitor purified from human renal stone matrix. *Clin Chim Acta* 2009;408(1-2):34-38. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.06.041>.
- Khan SR, Kok DJ. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci* 2004(9):1450-82. <https://doi.org/10.2741/1347>.
- Kohri K, Nomura S, Kitamura Y, Nagata T, Yoshioka K, Iguchi M, et al. Structure and expression of the mRNA encoding urinary stone protein (Osteopontin). *J Biol Chem* 1993;268(20):15180-4.
- Yamate T, Umekawa T, Iguchi M, Kurita T, Kohri K. Detection of osteopontin as matrix protein in calcium-containing urinary stones. *Hinyokika Kiyo* 1997;43(9):623-7.
- Suzuki K, Tanaka T, Miyazawa K, Nakajima C, Moriyama M, Suga K, et al. Gene expression of prothrombin in human and rat kidneys: basic and clinical approach. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl 14):S408-11.
- Kaneko K, Yamanobe T, Nakagomi K, Mawatari K, Onoda M, Fujimori S. Detection of protein Z in a renal calculus composed of calcium oxalate monohydrate with the use of liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry following two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis separation. *Anal Biochem* 2004;324(2):191-6. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2003.09.018>.
- Kaneko K, Yamanobe T, Onoda M, Mawatari K, Nakagomi K, Fujimori S. Analysis of urinary calculi obtained from a patient with idiopathic hypouricemia using micro area X-ray diffractometer and LC-MS. *Urol Res* 2005;33(6):415-21. <https://doi.org/10.1007/s00240-005-0480-8>.
- Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis; current concepts and controversies. *J Urol* 2002;168(4Pt 2):1307-14. <https://doi.org/10.1097/00005392-200210010-00003>.
- Kaneko K, Kobayashi R, Yasuda M, Izumi Y, Yamanobe T, Shimizu T. Comparison of matrix proteins in different types of urinary stone by proteomic analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int J Urol* 2012;19(8):765-72. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03005.x>.
- McGeown MG. The urinary excretion of amino acids related to calculus disease. *J Urol* 1957;78(4):318-22. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)66441-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)66441-3).
- Nakano H, Yoshida H, Imamura K. Studies on free amino acid excretion patterns in upper urinary calculosis. 2. Urinary excretion levels of free amino acids in patients with upper urinary calculus. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1979;70(1):7-14. [https://doi.org/10.5980/jpnjurol1928.70.1\\_7](https://doi.org/10.5980/jpnjurol1928.70.1_7).
- Shaker YM, El-Hawary MFS, Zahran MM, Mostafa SO. Urine and calculus amino acids in the different types of urolithiasis. *Urol Int* 1983;38(1):51-4. <https://doi.org/10.1159/000280861>.
- Lehmann H, Pollack L. The influence of amino acids on transfer of phosphate in muscle extract and on the solubility of magnesium and calcium salts. *J Physiol* 1942(100):17.
- Tang N, Skibsted LH. Calcium binding to amino acids and small glycine peptides in aqueous solution: toward peptide design for better calcium bioavailability. *J Agric Food Chem* 2016;64(21):4376-89.
- Kohri K, Takada M, Katoh Y, Kataoka K, Iguchi M, Kurita T. Amino acids in urine and plasma of urolithiasis patients. *Int Urol Nephrol* 1989;21(1):9-16. <https://doi.org/10.1007/BF02549896>.
- Hodgkinson A. Oxalic Acid in Biology and Medicine. Academic Press, New York 1977;337 p.
- Thomas, WC Jr, Malagodi M H, Rennert OM. Amino acids in urine and blood of calculous patients. *Invest Urol* 1981;19(2):115-8.
- Просьянников М.Ю., Анохин Н.В., Голованов С.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. Влияние pH мочи на процессы камнеобразования при уролитиазе. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(3):72-78. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-72-78>. [Prosyannikov M.Yu., Anokhin N.V., Golovanov S.A., Sivkov A.V., Apolikhin O.I. Influence of urine pH on stone formation processes in urolithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020(3):72-78. (in Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-72-78>.
- Srinivasan S, Kalaiselvi P, Varalakshmi P. Epitaxial deposition of calcium oxalate on uric acid rich stone matrix is induced by a 29 kDa protein. *Clin Chim Acta* 2006;364(1-2):267-74.
- Warpehoski MA, Buscemi PJ, Osborn DC, Finlayson B, Goldberg EP. Distribution of organic matrix in calcium oxalate renal calculi. *Calcif Tissue Int* 1981;33(3):211-22. <https://doi.org/10.1007/BF02409440>.
- Jensen ON. Interpreting the protein language using proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(6):391-403. <https://doi.org/10.1038/nrm1939>.
- Loland KH, Bleie O, Borgeraas H, Strand E, Ueland PM, Svoldal A, et al. The association between progression of atherosclerosis and the methylated amino acids asymmetric dimethylarginine and trimethyllysine. *PLoS One* 2013;8(5):e64774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064774>.
- Servillo L, Giovane A, Cautela D, Castaldo D, Balestrieri ML. Where Does N(ε)-trimethyllysine for the carnitine biosynthesis in mammals come from? *PLoS One* 2014;9(1):e84589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084589>.
- Zeisel SH, Corbin KD. Choline. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed: John Wiley & Sons, Inc. 2012:405-418.
- Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):3-15.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

<https://doi.org/10.1007/s10545-010-9088-4>.

39. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Serum betaine, N,N-dimethylglycine and N-methylglycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism. *Metabolism* 1993;42(11):1448-60. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90198-w](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90198-w).
40. Barth TK, Imhof A. Fast signals and slow marks: the dynamics of histone modifications. *Trends Biochem Sci* 2010;35(11):618-26. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.05.006>.
41. Baggot PJ, Eliseo AJ, DeNicola NG, Kalamarides JA, Shoemaker JD. Pyridoxine-related

- metabolite concentrations in normal and Down syndrome amniotic fluid. *Fetal Diagn Ther* 2008;23(4):254-7. <https://doi.org/10.1159/000123610>.
42. Kaelin A, Casez JP, Jaeger P. Vitamin B6 metabolites in idiopathic calcium stone formers: no evidence for a link to hyperoxaluria. *Urol Res* 2004;32(1):61-8. <https://doi.org/10.1007/s00240-003-0386-2>.
43. Tiselius HG. Excretion of 4-pyridoxic acid and oxalic acid in patients with urinary calculi. *Invest Urol* 1977;15(1):5-8.

## Сведения об авторах:

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; [sergeyGol124@mail.ru](mailto:sergeyGol124@mail.ru); РИНЦ Author ID 636685

Синюхин В.Н. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник группы научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; [sinyukhin@mail.ru](mailto:sinyukhin@mail.ru); РИНЦ Author ID 698113

Ташлицкий В.А. – к.х.н., старший научный сотрудник МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Кафедра химии природных соединений; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 81915

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru); РИНЦ Author ID 622663

Просяников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com); РИНЦ Author ID 791050

Анохин Н.В. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru); РИНЦ Author ID 880749

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [1987vda@mail.ru](mailto:1987vda@mail.ru); РИНЦ Author ID 942353

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник группы клинической лабораторной диагно-стики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [drozhzhzhevavv@mail.ru](mailto:drozhhzhevavv@mail.ru); РИНЦ Author ID 696724

Еремеева Д.А. – студентка МГМУ им. Сеченова, институт клинической медицины; Москва, Россия; [dchgik13@yandex.ru](mailto:dchgik13@yandex.ru)

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; [sekr.urology@gmail.com](mailto:sekr.urology@gmail.com); РИНЦ Author ID 683661

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН; Москва, Россия; [contact@nmicr.ru](mailto:contact@nmicr.ru); РИНЦ Author ID 96775

## Вклад авторов:

- Голованов С.А. – исследовательская идея, научное консультирование, анализ литературы, статистический анализ, написание статьи, 20%
- Синюхин В.Н. – исследовательская идея, научное консультирование, выполнение жидкостной хроматографии, 20%
- Ташлицкий В.А. – выполнение жидкостной хроматографии, 10%
- Сивков А.В. – организация и контроль исследования, научное консультирование, 10%
- Просяников М.Ю. – организация и контроль исследования, научное консультирование, 10%
- Анохин Н.В. – анализ литературных источников, набор пациентов, статистический анализ, 10%
- Войтко Д.А. – набор пациентов, 5%
- Дрожжева В.В. – лабораторный анализ, 5%
- Еремеева Д.А. – анализ литературных источников, набор пациентов, 5%
- Аполихин О.И. – организация и контроль исследований, научное консультирование, 5%
- Каприн А.Д. – организация и контроль исследований, научное консультирование, 5%

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

**Финансирование:** Работа выполнена без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 27.12.21

**Результаты рецензирования:** 25.01.22

**Исправления получены:** 7.02.22

**Принята к публикации:** 10.02.22

## Information about authors:

Golovanov S.A. – Dr. Sc., head of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [sergeyGol124@mail.ru](mailto:sergeyGol124@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Sinyukhin V.N. – Dr. Sc., professor, lidery resercher of group of scientific laboratory department, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [sinyukhin@mail.ru](mailto:sinyukhin@mail.ru)

Tashlitsky V.A. – PhD, Senior Researcher, M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Department of Chemistry of Natural Compounds; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4100-2419>

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [uroinfo@yandex.ru](mailto:uroinfo@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Prosyannikov M.Yu. – PhD, Head of Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [prosyannikov@gmail.com](mailto:prosyannikov@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Anokhin N.V. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; [anokhinnikolay@yandex.ru](mailto:anokhinnikolay@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Voytko D.A. – PhD, researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; [1987vda@mail.ru](mailto:1987vda@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Drozhhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological; Moscow, Russia; [drozhzhzhevavv@mail.ru](mailto:drozhzhzhevavv@mail.ru);

Eremeeva D.A. – student of Sechenov Moscow State Medical University, Institute of Clinical Medicine; Moscow, Russia; [dchgik13@yandex.ru](mailto:dchgik13@yandex.ru)

Apolikhin O.I. – Dr. Sc, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; [sekr.urology@gmail.com](mailto:sekr.urology@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sc, professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, head Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; [contact@nmicr.ru](mailto:contact@nmicr.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

## Authors' contributions:

- Golovanov S.A. – research idea, scientific consulting, literature analysis, statistical analysis, article writing, 20%
- Sinyukhin V.N. – research idea, scientific consulting, liquid chromatography performance, 15%;
- Tashlitsky V.A. – performance of liquid chromatography, 10%
- Sivkov A.V. – organization and control of the study, scientific advice, 10%
- Prosyannikov M.Yu. – organization and control of the study, scientific advice, 10%
- Anokhin N.V. – literature review, patient recruitment, statistical analysis, 10%
- Voytko D.A. – patient recruitment, 5%
- Drozhhzheva V.V. – laboratory analysis, 5%
- Eremeeva D.A. – analysis of literary sources, 5%
- Apolikhin O.I. – organization and control of research, scientific advice, 5%
- Kaprin A.D. – organization and control of research, scientific consulting, 5%

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

**Financing.** The article was done without financial support.

**Received:** 27.12.21

**Peer review:** 25.01.22

**Corrections received:** 7.02.22

**Accepted for publication:** 10.02.22