

Дисфункция анаплеротического пути энергетического метаболизма от аминокислот к сукцинату у лиц старшей возрастной группы

А.А. Жлоба^{1,2}, Е.Г. Маевская¹

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

² ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Жлоба А.А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биохимии научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И.П. Павлова (НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), руководитель группы протеомики Института молекулярной биологии и генетики ФГУ «Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Маевская Е.Г. — старший лаборант отдела биохимии НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Росздрава», ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: 8 (812) 499–71–08. E-mail: Zhloba@mail.spbnit.ru (Жлоба Александр Анатольевич).

Резюме

Показано, что митохондриальная дисфункция у лиц старше 55 лет может прогрессировать за счет нарушений анаплеротического пути, протекающего с образованием метилмалоновой кислоты. Гипергомоцистеинемия и метилмалоновая ацидемия у этих лиц сопровождается снижением уровня аминокислот валина, лейцина и повышением уровня метионина. Системные митохондриальные нарушения зависят от активности метилмалонил-*CoA*-мутаза, ее кофермента аденозилкобаламина, факторов его переноса в митохондрии. Это состояние обозначено в работе как анаплеротическая дисфункция. У лиц старшей возрастной группы эта дисфункция отличается от нарушения анаплероза у взрослых с функциональным дефицитом витамина B_{12} . Обычно при метилмалоновой ацидемии наблюдается повышение уровня разветвленных аминокислот. В работе сделано заключение о том, что анаплеротическая дисфункция может рассматриваться в качестве одной из причин возникновения и развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: анаплеротическая дисфункция, метилмалоновая ацидемия, аминокислоты, гомицистеин, кобаламин.

The dysfunction of anaplerotic pathway of energy metabolism from amino acids to succinate in the elderly

A.A. Zhloba^{1,2}, E.G. Mayevskaya¹

¹ Pavlov St Petersburg State Medical University, Biochemistry Department, St Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov St Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: 8 (812) 499–71–08. E-mail: Zhloba@mail.spbnit.ru (Alexander A. Zhloba, MD, PhD, Professor, the Head of the Biochemistry Department of Research Centre of Pavlov St Petersburg State Medical University, the Head of the Proteomics Group of the Molecular Biology and Genetics Institution at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Mitochondrial dysfunction is shown to develop progressively in people older than 55 years due to anaplerotic pathway disturbances accompanied by methylmalonic acidemia. Hyperhomocysteinemia and methylmalonic acidemia are accompanied by decrease of valine and leucine, and methionine elevation. Systemic manifestations of mitochondrial dysfunction depend on the methylmalonyl-*CoA*-mutase activity, and the adenosylcobalamine, as a cofactor and the others proteins defined, as transporters of the cofactor. This metabolic state was defined as an anaplerotic dysfunction in the paper. The discussed metabolic dysfunction in elderly people differs from the one in adults with Vitamin B_{12} functional deficiency. The elevation of branched chain amino acids is usually observed in methylmalonic acidemia. We conclude that anaplerotic dysfunction should be considered a possible factor of initiation and progression of arterial hypertension.

Key words: anaplerotic dysfunction, methylmalonic acidemia, amino acids, homocysteine, cobalamin.

Статья поступила в редакцию: 29.12.10. и принята к печати: 24.01.11.

Введение

Недостаточно эффективное окисление субстратов в ткани приводит к увеличению в ней кровотока. Показано, что снижение эффективности энергетического метаболизма в митохондриях периферических тканей вызывает системную артериальную гипертензию [1]. Известно также, что так называемые митохондриальные гены вовлечены в возникновение и прогрессирование артериальной гипертензии [2]. При снижении скорости образования щавелевоуксусной кислоты за счет метаболизма глюкозы возникает усиление образования интермедиатов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) из других источников в ходе реакций, объединяемых термином «анаплероз» (от греч. «пополнение»). В частности, к значительным источникам интермедиата ЦТК — сукцината — относятся аминокислоты валин, изолейцин, метионин [3] и жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов [4]. В мышечных тканях этот путь может рассматриваться как важный источник интермедиатов ЦТК, поскольку белки актомиозинового комплекса содержат большие количества указанных выше аминокислот [5]. Этот важный путь анаплероза может нарушаться в связи с: 1) недостаточностью количества синтезируемых ферментов или общего количества митохондрий в клетке, 2) генетическими нарушениями образования зрелых молекул всех белков, включая ферменты, этого пути [6], 3) недостатком поступления и образования в митохондриях коферментной формы витамина B_{12} . Изучение пропускной способности анаплеротического пути, протекающего с участием метил-малонил-КоА-мутаза (ММК-мутаза) с образованием его интермедиата — метилмалоновой кислоты (ММК) — позволит оценить способность клетки восполнять дефицит образования интермедиатов ЦТК из источников альтернативных глюкозе. Состояние этого пути при различных патологических состояниях, включая артериальную гипертензию, изучено недостаточно. У гипертоников зрелого возраста различные проявления митохондриальной дисфункции могут приводить к энергетической недостаточности мышечной ткани и других богатых митохондриями тканей. Сведения о состоянии источников анаплеротических путей и их ключевого промежуточного звена — ММК-мутазной реакции — в литературе отсутствуют. Не представлены сведения и об уровне маркера митохондриальной дисфункции — молочной кислоты — у пациентов с метилмалоновой ацидезией (ММА) при отсутствии дефицита витамина B_{12} в крови, из которого образуется кофермент аденозил-кобаламин, включающийся в состав ММК-мутазы.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось сопоставление плазменного пула аминокислот источников ММК и уровня ММА с оценкой митохондриальной дисфункции у гипертоников старше 55 лет с нарушениями кровообращения. Представлял интерес также уровень аминокислоты глицина, катаболизм которого является митохондриальным B_6 -зависимым процессом, катализируемым глицин-декарбоксилазным комплексом. Этот надмолекулярный комплекс белков весьма чувствителен

к состоянию митохондрий и уровню поступающего в них метилентетрагидрофолата [7]. На основе полученных данных представлялась важной формулировка возможного подхода к нутритивной поддержке при митохондриальной дисфункции, осложненной нарушением анаплероза с учетом индивидуального аминокислотного пула.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе клиник ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Росздрава». Критериями для включения образцов в анализ были: возраст старше 55 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1) при содержании витамина B_{12} в плазме крови в пределах референтных границ нормы от 133 до 675 пМ (тест — система Wesman Coulter, США). Критерием взаимосвязи анаэробной и аэробной фаз энергетического метаболизма в митохондриях служил уровень молочной кислоты в плазме крови пациентов.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ (n = 9)

Показатели	Средние значения ($M \pm m$)
Мужчины/женщины	2/7
Возраст, лет	$69,8 \pm 3,2$
САД, мм рт. ст.	139 ± 2
ДАД, мм рт. ст.	$89 \pm 2,9$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,8 \pm 0,3$
Гемоглобин, г/л	$110,7 \pm 4,7$
Сердечно-сосудистые заболевания	Количество (n)
– ГБ	9
– ИБС	6
– ПИКС	3
– нарушение ритма сердца	1
– ТЭЛА	1

Примечание: САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Материалом ретроспективного исследования послужили 9 образцов плазмы крови от пациентов обоего пола. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. У большинства из них, по данным историй болезни, средний уровень систолического/диастолического артериального давления составлял $139 \pm 2,0/89 \pm 2,9$ мм рт. ст. Среди других соматических заболеваний встречались осложнения со стороны функции почек, нарушение толерантности к глюкозе, явления мальабсорбции фолатов, но не витамина B_{12} .

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-анализ) [8] с использованием хроматографа фирмы Agilent-1100, оснащенного флуориметрическим детектором, исследовали ММК модифицированным методом (разрешение на применение модифицированной диагностической технологии: «Лабораторная

диагностическая технология выявления метилмалоновой ацидемии», авторы А.А. Жлоба, Е.Г. Маевская, В.В. Никитина, № ФС 2010/122 от 02.04.10). Спектр аминокислот стандартным ВЭЖХ-анализом с дохроматографическим получением их производных ортофталевого альдегида [9] и фотометрическим детектированием (разрешение на применение модифицированной диагностической технологии: «Лабораторная диагностическая технология определения спектра альфа-аминокислот в плазме крови», авторы А.А. Жлоба, Т.Ф. Субботина, № ФС 2010/316 от 31.08.10). Общий гомоцистеин (оГци) анализировали, как описано в работе А.А. Zhloba и E.L. Blashko (2004) (разрешение на применение модифицированной диагностической технологии: «Лабораторная диагностическая технология выявления гипергомоцистеинемии», авторы А.А. Жлоба, Э.Л. Блашко, В.В. Никитина, № ФС 2009/309 от 04.09.09). Уровни витаминов B_{12} и фолиевой кислоты были определены с использованием анализатора «Access-2» и наборов фирмы «Becman Coulter» (США).

Статистическая обработка проведена с использованием лицензионной программы SPSS.15. Данные представлены в виде средних арифметических и их средних ошибок. Сравнение полученных данных с имеющимися в литературе данными [11–13] осуществляли с использованием критериев знаковых рангов Вилкоксона. Корреляционным анализом по Спирмену изучали тесноту связи показателей внутри изучаемой группы.

Результаты

Согласно данным, представленным в таблице 1, все пациенты старше 55 лет, у которых были проанализированы образцы плазмы крови, имели выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, и не имели нарушений поступления в организм витамина B_{12} , так как уровень последнего во всех случаях был в пределах референтного интервала нормы и составлял в среднем $248,5 \pm 31,8$ пМ. По данным анализов лактата у этих пациентов отмечалась умеренная лактоацидемия — $0,95 \pm 0,11$ мМ, что примерно в 2 раза превышает средний уровень лактата ($0,46 \pm 0,07$ мМ) у здоровых доноров 25–40-летнего возраста ($n = 12$, $p < 0,05$).

Повышенный уровень оГци у этих пациентов ($13,0 \pm 3,6$ мкМ, при его нормальном уровне от 5 до 12 мкМ [10]) свидетельствовал о недостаточной утилизации данного аминотиола. Это могло зависеть как от функциональной нехватки витамина B_{12} , так и от алиментарного дефицита витамина B_9 , содержание которого составило $8,9 \pm 0,5$ нМ (табл. 2). Анализ ММК в этих же образцах показал, что, несмотря на удовлетворительный уровень витамина B_{12} в плазме крови, обнаруживается дефицит активности митохондриальной ММК-мутаза [14]. Это может приводить к нарушению утилизации источников ММК, включая аминокислоты валин, изолейцин, метионин и некоторые другие. Недостаток фолиевой кислоты в митохондриях, в свою очередь, может приводить к нарушению функционирования глицин-декарбоксилазного комплекса.

В изученном спектре 20 аминокислот наиболее существенные сдвиги были обнаружены в отношении метио-

нина, глицина, изолейцина, лейцина, треонина, валина и цистеина. Уровни большинства этих аминокислот были достоверно понижены. Содержание их по сравнению с количествами в основной взрослой популяции отражено в таблице 3. Только уровень метионина был повышен почти в 2 раза, составив $59,9 \pm 11,7$ мкМ, при снижении уровней других важнейших источников ММК — валина до $191,3 \pm 14$ мкМ и изолейцина до $48,7 \pm 7$ мкМ. Несмотря на снижение указанных источников ММК и отсутствие дефицита витамина B_{12} в плазме крови, количество ММК было существенно выше нормы, составив $2,5 \pm 0,8$ мкМ. Полученные данные указывают на то, что уровень аминокислот, являющихся источниками ММК, у лиц старшей возрастной группы не повышается.

Таблица 2

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ КОФЕРМЕНТНЫХ ФУНКЦИЙ КОБАЛАМИНА (ВИТАМИНА B_{12}) И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ (ВИТАМИНА B_9)

Основные биохимические показатели плазмы крови	Пациенты	Референтные границы нормы в плазме крови
Общий гомоцистеин, мкМ	$13,0 \pm 3,6$ мкМ*	5–12 мкМ [10]
Метилмалоновая кислота, мкМ	$2,5 \pm 0,8$ мкМ*	До 0,4 мкМ [16]
B_{12} плазмы крови ИФА-методом, пМ	$248,5 \pm 31,8$ пМ	133–675 пМ [с использованием тест системы фирмы Becman Coulter]
Фолиевая кислота плазмы крови Becman Coulter, нМ	$8,9 \pm 0,5$ нМ	> 11,8 нМ [с использованием тест системы фирмы Becman Coulter]

Таблица 3

АМИНОКИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ ИЗУЧЕННЫХ ОБРАЗЦОВ КРОВИ ($n = 9$), КАТАБОЛИЗМ КОТОРЫХ ЗАВИСИТ ОТ ВИТАМИНОВ B_{12} , B_9 (мкМ)

Аминокислоты	Пациенты ($n = 9$)	Контрольная группа ($n = 22$) по Gitlitz P.H. (1974)	Референтные значения по Тицу (1986)
Валин	$191,3^* \pm 14$	239 ± 31	150–310
Треонин	$16,9^* \pm 3,3$	157 ± 20	92–240
Метионин	$59,9^{\wedge} \pm 11,7$	37 ± 6	16–30
Лейцин	$49,0^* \pm 12$	137 ± 21	66–170
Изолейцин	$48,7^* \pm 7$	73 ± 12	42–100
Глицин	$254,6 \pm 13,8$	245 ± 38	170–330
½ Цистин	$78,7 \pm 12,86$	$30 \pm 3,5$	33–117
Фенилаланин	$79,3 \pm 15,08$	59 ± 8	41–68

Примечание: * — статистически значимое понижение; $\wedge$ — статистически значимое повышение при $p < 0,05$ при сравнении с данными работы Gitlitz P.H. et al. (1974) [12].

Другой митохондриальный процесс, зависящий от коферментной функции витамина B_9 с участием глицин-декарбоксилазного комплекса, обеспечивает утилизацию избытка глицина [7]. Пониженное в целом содержание фолиевой кислоты ($8,9 \pm 0,5$ нМ) в парном сравнении в изученной группе отрицательно коррелировало с уровнями валина и глицина ($p < 0,05$), подчеркивая зависимость указанных путей метаболизма одноуглеродных фрагментов от фолиевой кислоты. Содержание витамина B_{12} по полученным данным отрицательно коррелировало с уровнями метионина и фенилаланина ($r = -0,9$, $r = -0,78$ соответственно, $p < 0,05$ для каждой из аминокислот). Повышенный уровень метионина, наряду с высоким уровнем общего гомоцистеина, возможно, свидетельствовал о заторможенных процессах метилирования с участием ферментов метилтрансфераз [15], обеспечивающих перенос метильных групп на различные субстраты, включая белки и нуклеиновые кислоты. Это вносит вклад в снижение активности пролиферативных и репарационных процессов, возможно, и в образование белковых факторов и апоферментов, связанных с митохондриальным метаболизмом витамина B_{12} . Связей между уровнем ММК с уровнями изученных витаминов в крови не обнаружено.

Обсуждение результатов

Можно предположить, что показатели изученных митохондриальных процессов в большей степени зависят не от содержания их кофакторов, а от экспрессии соответствующих апобелков, участвующих в метаболических путях и транспорте кофакторов в митохондрии. Образование сукцината из ММК является B_{12} -зависимой реакцией, катализируемой ММК-мутазой с аденозилкобаламином в качестве кофермента. ММА может развиваться как при нарушении биосинтеза и созревания ММК-мутазы из белка, так и при недостатке готового кофактора в виде аденозилкобаламина в митохондриях.

В отличие от первичной митохондриальной дисфункции, вторичная в меньшей степени связана с генетическими мутациями [16]. Помимо мутаций, может наблюдаться снижение количества необходимых белковых факторов. Другая причина ММА связана с нарушением поступления кобаламина в митохондрии и образованием его коферментной формы. В обследованной группе старше 55 лет отмечается дефицит анаплеротического пути от аминокислот к сукцинату, проявляющийся ММА. При этом обычно при дефиците аденозилкобаламина наблюдается повышение концентрации аминокислот-источников ММК в системном кровотоке. Как показано в настоящей работе, эта закономерность не наблюдается в группе обследованных старше 55 лет. Нами ММА была выявлена и при нормальном содержании витамина B_{12} , что свидетельствует о формирующейся вторичной митохондриальной дисфункции (ВМД) у лиц данной группы, несмотря на удовлетворительный уровень указанного источника кофермента. Данный вид ВМД характерен для лиц старшей возрастной группы, у них ММА развивается на фоне пониженного содержания анаплеротических источников интермедиатов ЦТК.

Этот тип ВМД, по-видимому, может в большей степени зависеть не от дефицита витамина B_{12} , а от снижения экспрессии ферментов анаплеротического пути, включая B_{12} -зависимую ММК-мутазу.

Недостаточность B_{12} - и B_9 -зависимых процессов в рассмотренной группе пациентов обусловила также гипергомоцистеинемию (ГГЦ). Повышение уровня метионина у данных пациентов может свидетельствовать о торможении процессов транسمетилирования (феномен гипометилирования). Гипометилирование и анаплеротическая дисфункция, вероятно, являются характерными особенностями метаболизма в старшей возрастной группе. Выявленная нами анаплеротическая дисфункция затрагивает пути пополнения сукцината (янтарной кислоты), одного из интермедиатов ЦТК.

Анаплеротическая дисфункция у лиц старшей возрастной группы обнаруживает себя в виде значительных сдвигов в спектре промежуточных метаболитов (ММК, лактат) и источников пропионата. К ним относятся некоторые аминокислоты, $C5$ -кетоновые тела, жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода, боковая цепь холестерина, субстанции гептаноата или тригептаниона. Отчетливо проявляемая в старшей возрастной группе, анаплеротическая дисфункция может вносить свой вклад в возникновение и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствии с современными данными, нарушения использования субстратов энергетического метаболизма в тканях порождают сигналы к системе кровообращения с возможным возникновением артериальной гипертензии [1–2]. Таким образом, неэффективная энергетика ткани рассматривается в качестве одного из фундаментальных метаболических факторов возрастной склонности организма к развитию артериальной гипертензии. Возможно, для этого сигнал от тканей должен быть опосредован митохондриальной NO -синтазой [17].

Пополнение пула интермедиатов ЦТК за счет использования поставщиков сукцината через ММК в сердечной мышце или за счет шунта Робертса в нервной ткани может привести к усилению анаплеротической функции митохондриального метаболизма. Анаплеротический путь от аминокислот к сукцинату в клетках не является единственным способом пополнения интермедиатов ЦТК. В клетках печени и жировой ткани и других для пополнения ЦУК используется пируват-карбоксилазная реакция, которая является основным анаплеротическим путем. В мышечной ткани при утилизации аминокислот изолейцина и валина, являющихся, в том числе, продуктами деградации актомиозинового комплекса, возможно пополнение янтарной кислоты через ММК. Этот путь является важным источником ЦУК в мышечной и нервной тканях, в особенности при недостатке метаболитов глюкозы, дающих интермедиаты ЦТК. Анаплеротическую дисфункцию следует оценивать посредством измерения уровней участников и кофакторов этого участка митохондриального метаболизма в крови — ММК, витамина B_{12} и указанных выше аминокислот, а уровень собственно митохондриальной дисфункции — по содержанию молочной кислоты. В отличие от лиц

молодого возраста, у которых повышена концентрация валина, изолейцина, у лиц старшей возрастной группы наблюдается понижение концентрации этих аминокислот при ММА. При пониженной концентрации валина, изолейцина и достаточно высоком содержании метионина у лиц старшей возрастной группы основным источником ММК, судя по полученным данным, может являться метионин. Анаплеротическая дисфункция вносит вклад в нарушение функций митохондрий одновременно с потерей пропускной способности глицин-декарбоксилазного фолат-зависимого комплекса. Индикатором возможного дефицита обоих кофакторов указанных процессов является ГГЦ. Адекватно уровню ГГЦ следует использовать препарат витамина B_9 . Выявление данного изменения спектра аминокислот у лиц пожилого возраста с ВМД имеет большое значение для планирования коррекции терапии и назначения нутритивной поддержки. Эту терапию можно адекватно обеспечить при условии понимания общего торможения белок синтезирующей системы у лиц старшей возрастной группы. У них наблюдается неэффективное усвоение незаменимых аминокислот и их использование для образования белковых факторов, включая факторы транспорта витамина B_{12} в клетку и синтеза его коферментной формы в митохондриях. Возможно проведение нутритивной поддержки, включающей разветвленные аминокислоты и витамин B_{12} в форме аденозил-кобаламина (Cobamamidum) или гидроксикобаламина. Коррекция ММА у лиц старшей возрастной группы повышением доз витамина B_{12} в виде цианкобаламина может быть недостаточно эффективной из-за несоответствия коферменту ММК-мутаза.

Выводы

Анаплеротическая дисфункция, наряду с эндотелиальной дисфункцией, может рассматриваться в качестве одной из причин возникновения и развития артериальной гипертензии. Возможно, что нарушение аденозилкобаламин-зависимого анаплероза вносит определенный вклад в снижение эффективности окисления субстратов ЦТК. Это может включать регуляторную цепочку активизации кровообращения и увеличения потока субстратов энергетического метаболизма в ткани. При этом достигается положительный эффект в виде повышения выхода макроэнергетических продуктов в митохондриях, несмотря на неэффективное использование самих субстратов. Возможно, что улучшение полноты окисления субстратов энергетического метаболизма в тканях может в определенной мере способствовать снижению проявлений артериальной гипертензии.

Литература

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю. и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления // Кардиология. — 2008. — Т. 48, № 8. — С. 49–59.
2. Буйкин С.В., Голубенко М.В., Пузырев В.П. Участие «митохондриальных генов» в формировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии // Мол. биол. — 2010. — Т. 44, № 1. — С. 28–32.

3. Owen O.E., Kalhan S.C., Hanson R.W. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277, № 34. — P. 30409–30412.
4. Frenkel E.P. Abnormal fatty acid metabolism in peripheral nerves of patients with pernicious anemia // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52, № 5. — P. 1237–1245.
5. Kasumov T., Cendrowski A.V., David F., Jobbins K.A., Anderson V.E., Brunengraber H. Mass isotopomer study of anaplerosis from propionate in the perfused rat heart // Arch. Biochem. Biophys. — 2007. — Vol. 463, № 1. — P. 110–117.
6. Ostergaard E., Hansen F.J., Sorensen N. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with elevated methylmalonic acid is caused by SUCLA2 mutations // Brain. — 2007. — Vol. 130, Pt. 3. — P. 853–861.
7. Lamers Y., Williamson J., Gilbert L.R., Stacpoole P.W., Gregory J.F. 3rd. Glycine turnover and decarboxylation rate quantified in healthy men and women using primed, constant infusions of [1,2-(13)C2]glycine and [(2)H3] leucine // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137, № 12. — P. 2647–2652.
8. Babidge P.J., Babidge W.J. Determination of methylmalonic acid by high-performance liquid chromatography // Anal. Biochem. — 1994. — Vol. 216, № 2. — P. 424–426.
9. Gratzfeld-Huesgen A. Sensitive and reliable amino acid analysis in protein hydrolysates using the HP 1100C series HPLC // Agilent technical note. — 1998–1999. URL: <http://ftp.neurop.ruhr-uni-bochum.de/pub/HPLC/OPA-Methode.pdf>
10. Zhloba A.A., Blashko E.L. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2004. — Vol. 800, № 1–2. — P. 275–280.
11. Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. — М.: Медицина, 1986. — С. 41–57.
12. Gitlitz P.H., Sunderman F.W., Hohnadel D.C. Ion-exchange chromatography of amino acids in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing // Clin. Chem. — 1974. — Vol. 20, № 10. — P. 1305–1312.
13. Polge A., Bancel E., Bellex H. et al. Plasma amino acid concentrations in elderly patients with protein energy malnutrition // Age Ageing. — 1997. — Vol. 26, № 6. — P. 457–462.
14. Светлицкая С.Г. Мегалобластические анемии // Медицина (Минск). — 2004. — № 1. — С. 30–32.
15. Heil S.G., Lievers K.J.A., Boers G.H. et al. Betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT): Genomic sequencing and relevance to hyperhomocysteinemia and vascular disease in humans // Mol. Genet. Metab. — 2000. — Vol. 71, № 3. — P. 511–519.
16. Allen R.H., Stabler S.P., Savage D.G., Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency // Faseb J. — 1993. — Vol. 7, № 14. — P. 1344–1353.
17. Puddu P., Puddu G.M., Cravero E. et al. The putative role of mitochondrial dysfunction in hypertension // Clin. Exp. Hypertens. — 2007. — Vol. 29, № 7. — P. 427–434.