

DOI 10.22363/2313-0245-2025-30-3-386–395

EDN KXZLKL

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCHРазличный эффект влияния изомеров метионина
на биохимические и цитологические показатели крови
экспериментальных животныхН.Н. Чучкова  , К.А. Пазиненко , М.В. Сметанина ,
Н.В. Кормилина , О.А. Пазиненко Ижевский государственный медицинский университет, г. Ижевск, Российская Федерация
 mig05@inbox.ru

Аннотация. *Актуальность.* Избыток метионина, поступающего в организм (с пищей, лекарствами, биодобавками), сопровождается токсическим накоплением гомоцистеина и неблагоприятными эффектами, приводящими к формированию патологии ряда систем. Сравнительному влиянию изомеров метионина посвящено незначительное количество работ. *Цель исследования:* установить особенности биологического действия изомеров метионина, используемого в качестве пищевой биодобавки, на биохимические и цитологические показатели крови экспериментальных животных. *Материалы и методы.* Экспериментальные крысы получали добавку к корму с повышенным содержанием метионина в виде DL-формы (рацемат DL-метионина, Бельгия), либо L-формы (100 % L-метионин, Fingres Biotech Inc, Китай) в количестве 0,15г/100г массы животного. У контрольных животных прикорм не содержал добавок. Через 25 дней у животных под эфирным наркозом транскардиальной пункцией забирали кровь. Определяли: концентрацию гомоцистеина (Axis-Shield PLC (Великобритания)); проводили цитологический анализ белой крови и красной крови (гематологический анализатор System XS-500i (Япония)); для качественной оценки мазки крови окрашивали с помощью гематологического красителя Лейкодиф-200 (Lachema, Чехия) и просматривали в микроскопе Carl Zeiss (Германия) при увеличении $\times 1000$. Рассчитывали индекс алергизации организма и нагрузочный эритроцитарный коэффициент. Статистический анализ проводили с использованием методов анализа на нормальность распределения данных по Шапиро-Уилку, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, множественные сравнения проводились с помощью теста Тьюки. *Результаты и обсуждение.* Введение рацемической смеси DL-метионина привело к повышению гомоцистеина в крови до $28,9 \pm 2,65$ ($p = 0,05$), L-формы до $79,38 \pm 3,91$ ($p = 0,05$) мкмоль/л (в контроле $8,5 \pm 0,6$ мкмоль/л). В крови животных 1-й группы было выявлено повышение абсолютного числа гранулоцитарных форм лейкоцитов (в 1,4 раза, $p = 0,049$), отмечался нейтрофилез. При введении L-формы метионина у животных было резко снижено как абсолютное (в 3,7 раза в сравнении с контрольной группой, $p = 0,01$), так и относительное количество нейтрофилов, отмечено появление гиперсегментированных форм нейтрофилов и незрелых форм эозинофилов. В обеих группах проявилась аллергическая настроенность организма,

© Чучкова Н.Н., Пазиненко К.А., Сметанина М.В., Кормилина Н.В., Пазиненко О.А., 2026

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

более выраженная у животных с введением L-формы метионина, индекса аллергизации был повышен на $49,2 \pm 3,61\%$ ($p = 0,01$). При введении L-формы снижалось количество тромбоцитов; увеличивалась СОЭ; на $15,7\%$ ($p = 0,043$) повышался нагрузочный эритроцитарный коэффициент. **Выводы.** Таким образом, выраженность гипергомоцистеинемии, направленность ответных реакций белой и красной крови, коэффициентов, отражающих аллергическую настроенность организма и функциональную эритроцитарную нагрузку при избыточном введении метионина в качестве биодобавки, определяются формой изомера, входящего в ее состав.

Ключевые слова: DL-метионин, L-метионин, гипергомоцистеинемия, клинический анализ крови

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Чучкова Н.Н. — концепция и дизайн исследования, написание и оформление текста; Сметанина М.В. — концепция и дизайн исследования, написание и оформление текста; Кормилина Н.В. — эксперимент; Сметанина М.В. — эксперимент; Пазиненко К.А. — эксперимент, статистический анализ. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочитали и одобрили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (апликационный № 610), г. Ижевск.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 01.10.2025. Принята 30.10.2025.

Для цитирования: Чучкова Н.Н., Пазиненко К.А., Сметанина М.В., Кормилина Н.В., Пазиненко О.А. Различный эффект влияния изомеров метионина на биохимические и цитологические показатели крови экспериментальных животных // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2026. Т. 30. № 3. С. 386–395. doi: 10.22363/2313-0245-2026-30-3-386-395 EDN: KXZLKL

Different effects of methionine isomers on biochemical and cytological indices of blood in experimental animals

Natalya N. Chuchkova  ✉, Ksenia A. Pazinenko , Marina V. Smetanina ,
Natalya V. Kormilina , Oleg A. Pazinenko 

Izhevsk State Medical University, Izhevsk, Russian Federation
✉ mig05@inbox.ru

Abstract. Relevance. Excess methionine entering the body (with food, drugs, dietary supplements) is accompanied by toxic accumulation of homocysteine and adverse effects leading to the formation of pathology of some systems. Small amount of studies are devoted to the comparative effect of methionine isomers. **Objective:** to establish the features of the biological effect of methionine isomers used as a dietary supplement on biochemical and cytological parameters of the blood of experimental

animals. *Materials and methods.* Experimental rats received a feed additive with an increased content of methionine in the form of DL-form (racemate DL-methionine, Belgium) or L-form (100% L-methionine, Fingres Biotech Inc, China) for 0.15 g / 100 g of animal weight. In control animals, the feed did not contain additives. After 25 days, blood was taken from the animals under ether anesthesia by transcardial puncture. The following was determined: homocysteine concentration (Axis-Shield PLC (UK)); cytological analysis of white and red blood was performed (System XS-500i hematological analyzer (Japan)); for qualitative assessment, blood smears were stained with the hematological dye Leukodif-200 (Lachema, Czech Republic) and viewed under a Carl Zeiss microscope (Germany) at a magnification of $\times 1000$. The body's allergization index and the erythrocyte loading coefficient were calculated. Statistical analysis was performed using the Shapiro-Wilk normality analysis of data distribution, one-way ANOVA analysis of variance, multiple comparisons were performed using the Tukey test. *Results and discussion.* Introduction of racemic mixture of DL-methionine resulted in increase of homocysteine in blood to 28.9 ± 2.65 ($p = 0.05$), L-form to 79.38 ± 3.91 ($p = 0.05$) $\mu\text{mol/l}$ (in control 8.5 ± 0.6 $\mu\text{mol/l}$). In blood of animals of group 1 increase of absolute number of granulocytic forms of leukocytes (by 1.4 times, $p = 0.049$) was revealed, neutrophilia was noted. When introducing L-form of methionine in animals there was sharp decrease of both absolute (by 3.7 times in comparison with control group, $p = 0.01$) and relative number of neutrophils, appearance of hypersegmented forms of neutrophils and immature forms of eosinophils was noted. In both groups, allergic predisposition of the organism was manifested, more pronounced in animals with the introduction of the L-form of methionine, the allergization index was increased by $49.2 \pm 3.61\%$ ($p = 0.01$). With the introduction of the L-form, the number of platelets decreased; ESR increased; the erythrocyte loading coefficient increased by 15.7% ($p = 0.043$). *Conclusion.* Thus, the severity of hyperhomocysteinemia, the direction of the responses of white and red blood, the coefficients reflecting the allergic disposition of the body and the functional erythrocyte load with excessive administration of methionine as a dietary supplement are determined by the form of the isomer included in its composition.

Keywords: DL-methionine, L-methionine, hyperhomocysteinemia, clinical blood test

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Chuchkova N.N. — study concept and design, writing and formatting; Smetanina M.V. — study concept and design, writing and formatting; Kormilina N.V. — experiment; Smetanina M.V. — experiment; Pazinenko K.A. — experiment, statistical analysis. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (application No. 610), Izhevsk.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 01.10.2025. Accepted 30.10.2025.

For citation. Chuchkova NN, Smetanina MV, Pazinenko KA, Kormilina NV, Pazinenko OA. Different effects of methionine isomers on biochemical and cytological indices of blood in experimental animals. *RUDN Journal of Medicine*. 2026;30(3):386–395. (In Russ.). doi: 10.22363/2313-0245-2026-30-3-386-395 EDN: KXZLKL

Введение

Метионин — незаменимая аминокислота, избыток которой приводит к повышению гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови. Токсическое накопление ГЦ играет ключевую роль в возникновении и прогресси-

ровании различных патологических состояний: атеросклеротических повреждений, сердечно-сосудистой и нейродегенеративной патологии, тромботических изменений [1–4]. Диапазон гипергомоцистеинемии (гиперГЦ), рассматривающийся как предиктор

заболеваний, очень широк. Так, показатели ГЦ от 15 мкмоль/л до 100 мкмоль/л обозначают как умеренную, свыше 100 мкмоль/л — тяжелую гипергомоцистеинемию. Тяжелая форма гипер ГЦ, опосредуется главным образом генетическими причинами, сопряжена с дефектами фолатного цикла, связана с тяжелым поражением почек и встречается достаточно редко. Наиболее распространенной является умеренная форма гиперГЦ, нижнюю границу которой в настоящее время предлагают снизить с 15 до 10 мкмоль/л [3]. Умеренная гиперГЦ является следствием диетических, поведенческих и патологических состояний; на уровень ее развития влияют возраст, пол, прием лекарственных препаратов или БАДов [5]. Однако до сих пор не ясно, является ли умеренно повышенная концентрация гомоцистеина в плазме первопричиной или просто маркером связанного с ней патологического состояния, которое может предрасполагать к развитию сосудистых заболеваний, или их осложнений. В связи с вышеизложенным актуальными являются исследования на животных-моделях с повышенным количеством ГЦ в крови. Для этого используются подходы, связанные, например, с диетическими нарушениями [6, 7], нокаутные модели мышей и крыс [8], вариации в использовании животных разных видов с неодинаковой чувствительностью к метионину [9].

Метионин содержит асимметрический атом углерода, обладает оптической активностью и существует в виде двух энантиомеров (изомеров) — L- и D-метионина. В живых организмах встречается преимущественно в L-форме. Феномен различия в биологическом действии лекарственных препаратов, обусловленный оптической изомерией вещества, хорошо описан [10, 11]. Разнонаправленные и неоднозначные эффекты изомеров метионина, используемых в качестве пищевой добавки, добавляемой в прикорм животным, при одинаковой их биодоступности [12] отражены в ряде работ [13, 14].

Цель исследования — установить особенности биологического действия изомеров метионина, используемого в качестве биологической добавки, на биохимические и цитологические показатели крови экспериментальных животных.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 52 белых крысах *Rattus norvegicus* Berk обоего пола, содержащихся в виварии ФГБОУ ВО ИжГМУ, в осенне-зимний период (октябрь–декабрь). Содержание животных осуществлялось в соответствии с нормативным документом СП 2.2.1.321814 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51.

Масса животных на момент введения в эксперимент составляла 220 ± 20 г. Крысы находились в одинаковых условиях содержания, получали экструдированный корм (ПК-120 ГОСТ Р 51849–2001 Р.5) при свободном доступе к воде. Все эксперименты выполнены в соответствии с Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), а также Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол № 656 от 23.04.2019).

Животным ежедневно индивидуально скармливали шарики из сырого свиного мясного фарша весом $15,0 \pm 0,5$ г. У контрольных животных прикорм не содержал добавок, у крыс экспериментальной группы № 1 в фарш добавляли DL-метионин (DL), содержащий в равных количествах D и L формы (99 % DL-метионин, Бельгия), у экспериментальной группы № 2 в прикорм вводили L-метионин (L) (100 % L-метионин, Fingres Biotech inc) в количестве 0,15 г/100 г массы животного. Одновременно крысы получали 1 % раствора соответствующей формы метионина в воде в качестве питья. Через 25 дней у экспериментальных животных и интактных крыс под эфирным наркозом транскардиальной пункцией забирали кровь. Концентрацию гомоцистеина определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы Axis-Shield PLC (Великобритания); клинический цитологический

анализ белой крови и красной крови проводили на гематологическом анализаторе System XS-500i (Япония); для качественной оценки мазки крови дополнительно окрашивали с помощью гематологического красителя Лейкодиф-200 (Lachema, Чехия) и просматривали в микроскопе Carl Zeiss Primo Star (Carl Zeiss, Германия) при увеличении $\times 1000$. Рассчитывали индекс аллергизации организма (ИАО) и нагрузочный эритроцитарный коэффициент (НЭК). ИАО определяли по формуле: Лимфоциты + $10 \times$ (Эозинофилы + 1) / (Нейтрофилы + Моноциты + Базофилы) [15]. Для определения НЭК использовали показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень гемоглобина по формуле: СОЭ (мм/ч) $\times 10$ / Гемоглобин, % [16].

Статистический анализ проводили с использованием методов анализа на нормальность распределения данных по Шапиро-Уилку, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, множественные

сравнения проводились с помощью теста Тьюки. Данные считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Введение экспериментальным животным рацемической смеси DL (50 %/50 %) форм метионина (экспериментальная группа № 1) и 100 % L-формы аминокислоты (экспериментальная группа № 2) привело к формированию гиперГЦ с разной концентрацией гомоцистеина в крови. Так, у интактных крыс концентрация ГЦ составила $8,5 \pm 0,6$, в экспериментальной группе № 1 – $28,9 \pm 2,65$ (в 3,4 раза выше, $p = 0,05$) в экспериментальной группе № 2 – $79,38 \pm 3,91$ мкмоль/л (в 9,3 раза выше интактного контроля, $p = 0,005$).

Цитологический анализ крови животных с DL- и L-индуцированной формой гиперГЦ выявил существенные различия в количестве и видах гранулоцитов и агранулоцитов белой крови. Клеточный состав белой крови представлен в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Показатели белой крови животных при введении DL (1 эксперимент) и L (2 эксперимент) форм метионина /
White blood indices of animals with the administration of DL (1 experiment) and L (2 experiment) forms of methionine

Показатели/ Indicators	Контроль/ Control	Эксперимент 1/ Experiment 1	Эксперимент 2/ Experiment 2
Лейкоциты (10^9 /л) / Leukocytes (10^9 /l /%)	$10,79 \pm 2,24$	$13,75 \pm 1,76^*$ ($p = 0,046$)	$10,71 \pm 1,12^\#$ ($p = 0,001$)
Лимфоциты (10^9 /л /%) / Lymphocytes (10^9 /l /%)	$6,51 \pm 0,90/59/39 \pm 5,65$	$5,26 \pm 0,69^*/45,57 \pm 1,86$ ($p = 0,045$)	$6,04 \pm 0,93/62,04 \pm 2,7$
Моноциты (10^9 /л /%) /Моно- cytes (10^9 /l /%)	$0,63 \pm 0,23/6,90 \pm 1,76$	$1,92 \pm 0,24^*/9,32 \pm 2,42$ ($p = 0,040$)	$1,4 \pm 0,09^*/9,86 \pm 0,98$ ($p = 0,036$)
Гранулоциты (10^9 /л /%) / Granulocytes (10^9 /l /%)	$3,79 \pm 0,42/35,10 \pm 4,14$	$5,22 \pm 1,03^*/45,10 \pm 2,53$ ($p = 0,049$)	$3,33 \pm 0,81^\#/28,45 \pm 0,50$
Нейтрофилы (10^9 /л /%) / Neutrophils (10^9 /l /%)	$2,62 \pm 0,82/69,13 \pm 15,2$	$3,33 \pm 3,64^*/63,79 \pm 36,4$ ($p = 0,01$)	$0,71 \pm 0,34^*^\#/20,1 \pm 8,6$ (* $p = 0,01$ # $p = 0,001$)
Эозинофилы (10^9 /л /%) / Eosinophils (10^9 /l /%)	$0,87 \pm 0,08/22,9 \pm 9,6$	$1,48 \pm 0,29^*/28,35$ ($p = 0,045$)	$1,70 \pm 0,87^*^\#/50,15 \pm 18,2$ (* $p = 0,01$; # $p = 0,02$)
Базофилы (10^9 /л /%) / Basophils (10^9 /l /%)	$0,29 \pm 0,02/7,65 \pm 1,51$	$0,41 \pm 0,02^*/7,86 \pm 1,51$ ($p = 0,03$)	$1,0 \pm 0,08^*^\#/30,03 \pm 10,3$ (* $p = 0,024$ # $p = 0,043$)

Примечание: * – различия достоверны в сравнении с интактным контролем, # – различия достоверны между экспериментальными группами

Note: * – differences are significant in comparison with the intact control, # – differences are significant between experimental groups

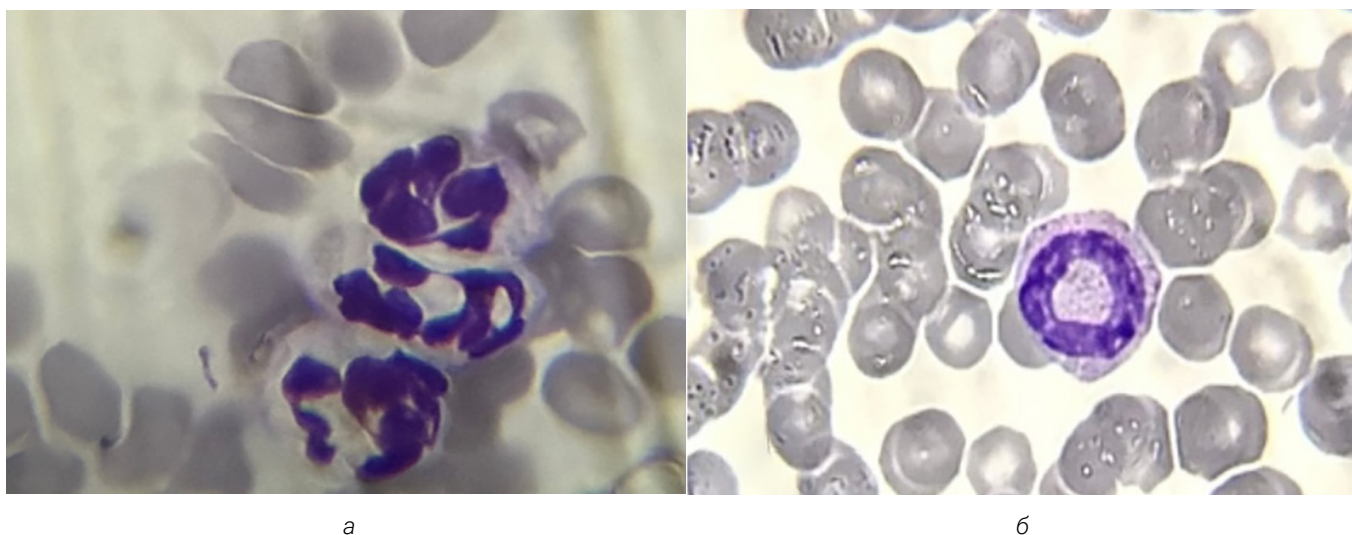
При оценке показателей белой и красной крови между группами наблюдалась статистически значимая разница, определяемая по однофакторному анализу ANOVA для количества лейкоцитов: $F(2,28) = 9,678$, $p = 0,001$. Согласно полученным данным, лейкоцитоз присутствовал только у животных, которым в корм добавляли DL-форму препарата: в сравнении с интактным контролем количество WBC было превышено на 27,5 % ($p = 0,046$), тогда как во 2-й группе их количество не изменилось. Повышение абсолютного числа гранулоцитарных форм лейкоцитов было выявлено только в экспериментальной группе № 1 (в 1,4 раза, $p = 0,049$), существенные различия касались их видов. Так, в 1-й экспериментальной группе количество нейтрофилов повышалось в 1,3 раза ($p = 0,049$), эозинофилов в 1,7 раз ($p = 0,045$), базофилов в 1,4 раза ($p = 0,03$). Во второй экспериментальной группе было резко снижено как абсолютное (в 3,7 раза в сравнении с контрольной группой, $p = 0,01$), так и относительное количество нейтрофилов (см. табл. 1), 80 %

гранулоцитов составляли эозинофилы и базофилы (см. табл. 1). При качественной оценке мазков крови в группе с введением L-формы метионина было отмечено появление гиперсегментированных форм нейтрофилов и незрелых форм эозинофилов (рис.).

Из агранулоцитарных форм лейкоцитов в обеих экспериментальных группах было увеличено количество моноцитов: в 3,04 раза 1-й ($p = 0,040$), и в 2,22 раза ($p = 0,036$) во 2-й экспериментальной группе. Изменения не касались количества лимфоцитов в группе с введением L-формы метионина.

Учитывая дисбаланс в анализах крови по гранулоцитарным формам лейкоцитов, отражающий повышенное содержание эозинофилов и базофилов, мы рассчитали индекс аллергизации организма. ИАО во 2-й экспериментальной группе составил $10,62 \pm 1,21$ уе (в контроле $7,12 \pm 1,02$ уе), превысив, таким образом, исходный показатель на $49,2 \pm 3,61$ % ($p = 0,01$).

Отличались и показатели красной крови в экспериментальных группах (табл. 2).



Мазок крови крыс в группе с ведением L-формы метионина: а – ядра нейтрофилов содержат более 5 сегментов; б – кольцевидные ядра эозинофилов. Лейкодиф-200. Ув. $\times 1000$

Blood smear of rats in the group with the administration of L-form of methionine: a – Neutrophil nuclei contain more than 5 segments; b – Ring-shaped nuclei of eosinophils. Leukodif-200. $\times 1000$

Таблица 2 / Table 2

Показатели красной крови животных при введении DL- (1 эксперимент) и L- (2 эксперимент) форм метионина /
Red blood parameters of animals with the administration of DL (1 experiment) and L (2 experiment) forms of methionine

Показатели / Parameters	Единицы измерения / Units of measure- ment	Экспериментальные группы/Experimental groups		
		Контроль / Control	Эксперимент 1/ Experiment 1	Эксперимент 2 / Experiment 2
Эритроциты/Red blood cells (RBC)	10^{12} г/л 10^{12} g/l	$6,75 \pm 0,71$	$6,08 \pm 0,49$ ($p = 0,148$)	$5,77 \pm 1,06$ ($p = 0,166^*$, $p = 0,840\#$)
Гемоглобин/ Hemoglobin (HGB)	г/лg/l	$120,62 \pm 4,13$	$113,17 \pm 4,94$ ($p = 0,603$)	$123,9 \pm 3,45$ ($p = 0,780^*$, $p = 0,265\#$)
Гематокрит/Hematocrit (HTC)	л/лl/l	$0,36 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,003^*$ ($p = 0,001$)	$0,34 \pm 0,04$ ($p = 0,798^*$, $p = 0,001\#$)
Средний размер эритроцитов/ Mean Corpuscular Volume (MCV)	Фемтолитры (фл) Femtolters (fl)	$54,87 \pm 1,84$	$56,37 \pm 1,52$ ($p = 0,993$)	$55,06 \pm 3,31$ ($p = 0,912^*$, $p = 0,943\#$)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците/Mean corpuscular hemoglobin (MCH)	Пикограммы (пг) Picograms(pg)	$17,72 \pm 0,12$	$18,7 \pm 0,34$ ($p = 0,002$)	$19,96 \pm 0,84$ ($p = 0,001^*$, $p = 0,964\#$)
Ширина распределе-ния эритроцитов/Red cell Distribution Width (RDW)	%	$17,11 \pm 0,33$	$17,04 \pm 0,37$ ($p = 0,851$)	$14,57 \pm 1,17$ ($p = 0,001^*$, $p = 0,009\#$)

Примечания: * — различия значимы в сравнении с контрольными данными, # — различия значимы между данными экспериментальных групп.

Note: * — differences are significant in comparison with the intact control, # — differences are significant between experimental groups.

Статистически значимые изменения в показателях красной крови отмечались в группе животных с введением L-формы метионина. У крыс этой группы изменились: количество эритроцитов (было снижено на $14,5 \pm 3,5$ %), средняя ширина эритроцитов — показатель RDW — достоверно снижалась на $14,8$ % $\pm 4,94$, ($p = 0,001$); гемоглобин (HGB) не изменялся, однако его концентрация в одном эритроците (MCH) достоверно повышалась на $12,6 \pm 2,88$ % ($p = 0,002$).

Скорость оседания эритроцитов составила: $2,0 \pm 0,01$ мм/ч в контрольной и $2,1 \pm 0,11$ мм/ч ($p = 0,943$) в 1-й экспериментальной группе. Во 2-й группе СОЭ была повышена до $2,38 \pm 0,32$ ($p = 0,915$).

К функциональным показателям гемопоэза относится НЭК — нагрузочный эритроцитарный коэффициент. Для интактных крыс в возрасте 2-х месяцев этот показатель составил $16,6 \pm 0,3$ %; $18,6 \pm 0,5$ % (повышение составило $12,0$ %, $p > 0,05$) в 1-й, и $19,2 \pm 0,3$ % во 2-й экспериментальных группах (повышение составило $15,7$ % ($p = 0,043$).

Противоположными по направлению изменений оказались показатели количества тромбоцитов в группах с введением различных изомеров метионина. Так, если в 1-й экспериментальной группе количество тромбоцитов превышало исходные показатели на $19,14$ % (в интактном контроле $660,75 \pm 93,18 \times 10^9$ л vs в 1 эксперименте $787,25 \pm 68,74 \times 10^9$ л), тогда как во при введении L-формы метионина их количество было достоверно снижено на $37,03$ % ($416,08 \pm 59,52 \times 10^9$ л). Согласно однофакторному анализу ANOVA наблюдалась статистически значимая разница в количестве тромбоцитов: $F(2,28) = 8,442$, $p = 0,002$.

Таким образом, были выявлены отличия в показателях крови экспериментальных животных, которые содержались на «диете» с добавками различных изоформ метионина — DL- и L-вариантов.

Неодинаковый биологический эффект действия изомеров химических веществ — явление известное [10, 11]. Аминокислота метионин существует в форме правых и левых изомеров (энантиомеров,

таутомеров), отличающихся по наличию их в организме, активности действия, биологическим эффектам. В природе аминокислота представлена преимущественно левовращающей L-формой. В нашем исследовании метионин использовался как пищевая биодобавка, в результате переизбытка которого у животных формируется гиперГЦ. Однако, если в первом эксперименте прикорм, добавляемый животным, состоял из смеси в равных количествах D- (50 %) и L-форм (50 %) (кормовая добавка DL-метионин 99 %, Бельгия), то во втором — только L-форму аминокислоты (производитель Fingres Biotech INC, Китай). Эксперименты по оценке биодоступности и эффективности изомеров метионина показали одинаковую их биодоступность [12]. Классически считается, что в организме биологически активны левые L-аминокислоты. Однако в последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о многогранной роли правых D-изомеров аминокислот. Их рассматривают в качестве регуляторов физиологических функций организмов [13, 17], предлагают в качестве биомаркеров заболеваний [18], учитывают в прогнозировании и терапевтических вмешательствах, используя анализ хирального метаболического профилирования [19].

Важным показателем, отражающим различный биологический эффект действия изомеров различных форм метионина, является неодинаковая концентрация в крови гомоцистеина. В проведенных ранее экспериментах было показано, что при введении DL-формы метионина в течение 8–12-и недель [6] концентрация гомоцистеина плавно увеличивалась, но не превышала 28–30 мкмоль/л. В то же время, использование 100 % L-формы привело к умеренно-высоким значениям гомоцистеина ($79,38 \pm 3,91$ мкмоль/л) уже в течение трех первых недель использования его в качестве добавления к корму.

Значимые различия в ответной реакции организма на введение либо рацемической смеси энантиомеров, либо чистого L-метионина в прикорм животным складываются из изменений в количестве, процентном состоянии,

качественной характеристике клеток белой и красной крови. Основная направленность изменений — аллергическая настроенность организма характерна для обеих групп животных и проявляется в повышении числа иммунных клеток крови (эозинофилов и базофилов), увеличении ИАО, моноцитозе, но в разной степени выраженности. Лейкоцитоз с незначительным нейтрофилезом присутствовал только у животных первой группы, тогда как у крыс 2 группы наблюдалась умеренная нейтропения. Эффект сниженной функциональной активности при воздействии высоких доз гомоцистеина отмечен и в культуре клеток [20]. Появление в крови гиперсегментированных форм нейтрофилов может быть обусловлено различными причинами, включающими дефицит фолиевой кислоты и витамина B12, витамина A, дефектами липидного обмена [21]. Основным механизмом, вызывающий гиперсегментацию, по-видимому, заключается как в сбоях в синтезе ДНК, так и в ее повреждении, потере структурной целостности ядра [22], что вполне согласуется с ролью метионина в организме, в частности, обеспечении метилирования ДНК.

Изменяются и показатели красной крови, что сопровождается повышением нагрузочного эритроцитарного коэффициента, отражающего функциональную нагрузку на гемопоэз. Эти изменения также наиболее выражены у животных второй экспериментальной группы с введением L-метионина, но не первой (DL-изомеры аминокислоты). Анализ морфологических особенностей эритроцитов считается прогностически значимым при сердечно-сосудистых заболеваниях [23].

Нельзя исключать возможность того, что в экспериментальных исследованиях [24], в которых использовался пищевой метионин, индуцирующий гипергомоцистеинемию, наблюдаемые поражения могли быть вызваны негативным эффектом, связанным с избыточным потреблением именно метионина, а не только и не столько повышенным уровнем гомоцистеина в крови *per se*.

Заключение

Таким образом, выраженность гипергомоцистеинемии, направленность ответных реакций белой и красной крови, коэффициентов, отражающих аллергическую настроенность организма и функциональную эритроцитарную нагрузку при избыточном введении метионина в качестве биодобавки, определяются формой изомера, входящего в ее состав.

References/Список литературы

- Alkaissi H, McFarlane SI. Hyperhomocysteinemia and Accelerated Aging: The Pathogenic Role of Increased Homocysteine in Atherosclerosis, Osteoporosis, and Neurodegeneration. *Cureus*. 2023;15(7):e42259. doi: 10.7759/cureus.42259
- Guieu R, Ruf J, Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2022;80(1):7–14. doi: 10.1684/abc.2021.1694
- Marroncini G, Martinelli S, Menchetti S, Bombardiere F, Martelli FS. Hyperhomocysteinemia and Disease-Is 10 µmol/L a Suitable New Threshold Limit? *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12295. doi: 10.3390/ijms252212295
- Nieraad H, Pannwitz N, Bruin N, Geisslinger G, Till U. Hyperhomocysteinemia: Metabolic Role and Animal Studies with a Focus on Cognitive Performance and Decline-A Review. *Biomolecules*. 2021;11(10):1546. doi: 10.3390/biom11101546
- Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. 2020 May 21. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- Pazinenko KA, Chuchkova NN, Smetanina MV, Pazinenko OA, Pantelev KE, Ivanov GV, Kormilina NV. Dynamics of biochemical and cytological parameters of rat blood in modeling chronic alimentary methionine-induced homocysteinemia. *Biomedicine*. 2021;17(2):46–57. (In Russian). doi: 10.33647/2074-5982-17-2-46-57. [Пазиненко К.А., Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Пазиненко О.А., Пантелеев К.Э., Иванов Г.В., Кормилина Н.В. Динамика биохимических и цитологических показателей крови крыс при моделировании хронической алиментарной метионин-обусловленной гомоцистеинемии // Биомедицина. 2021. Т. 17, № 2. С. 46–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-46-57>].
- Kovalska M, Baranovicova E, Kalenska D, Tomascova A, Adamkov M, Kovalska L, Lehotsky J. Methionine Diet Evoked Hyperhomocysteinemia Causes Hippocampal Alterations, Metabolomics Plasma Changes and Behavioral Pattern in Wild Type Rats. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4961. doi: 10.3390/ijms22094961
- Fan J, Zheng F, Li S, Cui C, Jiang S, Zhang J, Cai J, Cui Q, Yang J, Tang X, Xu G, Geng B. Hydrogen sulfide lowers hyperhomocysteinemia dependent on cystathionine γ lyase S-sulphydration in ApoE-knockout atherosclerotic mice. *Br J Pharmacol*. 2019;176(17):3180–3192. doi: 10.1111/bph.14719
- Leong XF, Ng CY, Jaarin K. Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:528757. doi: 10.1155/2015/528757
- Dalton GL, Floresco SB, Phillips AG. Differential effects of d- and l-enantiomers of goyadin on distinct forms of cognitive flexibility and a comparison with dopaminergic drugs. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(4):1069–1085. doi: 10.1007/s00213-020-05754-y
- Kesić J, Popsavin M, Benedeković G, Kojić V, Bosak A, Matošević A, Farkaš P, Madelová R, Popsavin V, Kovačević I. Synthesis and biological evaluation of natural cleistanolate, its enantiomer and analogues. *Eur J Med Chem*. 2025;287:117326. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.117326
- Espinosa CD, Mathai JK, Blavi L, Liu Y, Htoo JK, Caroline Gonzalez-Vega J, Stein HH. Effects of supplemental d-methionine in comparison to l-methionine on nitrogen retention, gut morphology, antioxidant status, and mRNA abundance of amino acid transporters in weanling pigs. *J Anim Sci*. 2021;99(9): skab248. doi: 10.1093/jas/skab248
- Murtas G, Pollegioni L. D-Amino Acids and Cancer: Friends or Foes? *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3274. doi: 10.3390/ijms24043274
- Zeitz JO, Kaltenböck S, Most E, Eder K. Effects of L-methionine on performance, gut morphology and antioxidant status in gut and liver of piglets in relation to DL-methionine. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2019;103(1):242–250. doi: 10.1111/jpn.13000
- Mokasheva Ek N, Mokasheva Evg N. Leukocyte indices in patients with therapeutic and surgical profiles. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2024;3:24–29. (In Russian). <https://doi.org/10.17513/srms.1400>. [Мокашева Е.К.Н., Мокашева Евг.Н. Лейкоцитарные индексы у пациентов терапевтического и хирургического профиля // Научное обозрение. Медицинские науки. 2024. № 3. С. 24–29; doi: <https://doi.org/10.17513/srms.1400>].
- Mel NP. *The influence of antibiotics on the mother-fetus system and the health of newborns*: Dis. for the degree of candidate of medical sciences: 03.00.07. Vladivostok, 1990. (In Russian). [Мель Н.П. Влияние антибиотиков на систему мать-плод и здоровье новорожденных: дис. на соискание степени канд. мед. наук: спец. 03.00.07. Владивосток, 1990].
- Shi Y, Hussain Z, Zhao Y. Promising Application of D-Amino Acids toward Clinical Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10794. doi: 10.3390/ijms231810794
- Kimura R, Ueda R, Tsujimura H, Ban T, Tanaka A. Urinary D-amino acid profiles in cats with chronic kidney disease. *J Vet Med Sci*. 2024;86(8):855–859. doi: 10.1292/jvms.24-0023
- Pandey R, Tiziani S. Advances in Chiral Metabolomic Profiling and Biomarker Discovery. *Methods Mol Biol*. 2025;2855:85–101. doi: 10.1007/978-1-0716-4116-3_5
- Gaidukova TV, Galak IR, Bogdanov IA, Reshetnikov IA, Baldanov AA. Homocysteine and neutrophil functions in vitro. *Youth Research Potential 2023. Petrozavodsk* : International Center for Scientific Partnership «New Science», P. 75–84. (In Russian). doi: 10.46916/24022023-1-978-5-00174-884-7 (In Russian). [Гайдукова Т.В., Галак И.Р., Богданов И.А., Решетников И.А., Балданов А.А. Гомоцистеин и функции нейтрофилов in vitro. Молодежный исследовательский потенциал. Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2003. С. 75–84. doi: 10.46916/24022023-1-978-5-00174-884-7].
- Skinner BM, Johnson EE. Nuclear morphologies: their diversity and functional relevance. *Chromosoma*. 2017;126(2):195–212. doi: 10.1007/s00412-016-0614-5
- Harada T, Swift J, Irianto J, Shin JW, Spinler KR, Athirasala A, Diegmiller R, Dingal PC, Ivanovska IL, Discher DE. Nuclear lamin stiffness is a barrier to 3D migration, but softness can limit survival. *J Cell Biol*. 2014;204(5):669–82. doi: 10.1083/jcb.201308029
- Hoang TH, Maiskov VV, Merai IA, Kobalava ZD. Prognostic value of red cell distribution width in acute myocardial infarction. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):143–152. (In Russian). doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-143-152. EDN: TAXBMI. [Хоанг Ч.Х., Майсков В.В., Мерай И.А.,

Кобалава Ж.Д. Прогностическое значение ширины распределения эритроцитов при остром инфаркте миокарда // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29, № 2. С. 143–152. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-143-152 EDN: TAXBMI].

24. Troen AM, Lutgens E, Smith DE, Rosenberg IH, Selhub J. The atherogenic effect of excess methionine intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15089–94. doi: 10.1073/pnas.2436385100

Ответственный за переписку: Чучкова Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии, Ижевский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Email: mig05@inbox.ru

Чучкова Н.Н. SPIN 7291-0160, ORCID 0000-0001-7777-6825

Сметанина М.В. SPIN 9437-0083, ORCID 0000-0002-1801-5353

Пазиненко К.А. SPIN 4421-9206, ORCID 0000-0002-3390-4343

Кормилина Н.В. SPIN 4072-0220, ORCID 0000-0002-2885-5882

Пазиненко О.А. SPIN 7003-7603, ORCID 0000-0003-4965-9044

Corresponding author: Natalya Nikolaevna Chuchkova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov st., Izhevsk, 426056, Russian Federation. Email: mig05@inbox.ru

Chuchkova N.N. SPIN 7291-0160, ORCID 0000-0001-7777-6825

Smetanina M.V. SPIN 9437-0083, ORCID 0000-0002-1801-5353

Pazinenko K.A. SPIN 4421-9206, ORCID 0000-0002-3390-4343

Kormilina N.V. SPIN 4072-0220, ORCID 0000-0002-2885-5882

Pazinenko O.A. SPIN 7003-7603, ORCID 0000-0003-4965-9044