

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1

Гомоаргинин в качестве лабораторного критерия риска сердечно-сосудистых осложнений

А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина, А. В. Тишков, Т. Ю. Рейпольская
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Субботина Татьяна Федоровна,
ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.21 и принята к печати 03.04.21.

Резюме

Актуальность. Известно, что низкая концентрация L-гомоаргинина (гАрг) в плазме свидетельствует о прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Однако связь уровня гАрг в крови с риском сердечно-сосудистых осложнений (РССО) при артериальной гипертензии (АГ) не охарактеризована. **Цель исследования** заключалась в определении и сравнительном анализе уровней гАрг в качестве объективного лабораторного показателя РССО у пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов обоего пола с АГ, находившихся на стационарном лечении в клиниках ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, в том числе с умеренным ($n = 12$), высоким ($n = 16$) и очень высоким ($n = 32$) РССО. В образцах плазмы оценивали комплекс биохимических показателей, включая уровень гАрг. Группа сравнения включала 30 регулярных доноров сопоставимого возраста. **Результаты.** Обнаружен существенно пониженный уровень гАрг у пациентов в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Выявлены отрицательные корреляции показателя гАрг с эхокардиографическими показателями, характеризующими степень гипертрофии левого желудочка сердца. По мере увеличения РССО уровень гАрг прогрессивно снижался ($p = 0,042$). При ROC-анализе площадь под кривой с 95-процентным доверительным интервалом составила 0,860 (0,787–0,933). Порог отсечения для гАрг составил $\leq 1,69$ мкМ при чувствительности 72,0% и специфичности 93,3%. **Заключение.** Уровень гАрг в плазме характеризует экспрессию и ферментативную активность белка аргинин: глицинамидинотрансферазы в различных тканях. Содержание гАрг в крови ниже 1,69 мкМ может расцениваться в качестве интегрального лабораторно-диагностического маркера высокого РССО. Требуется дальнейшие исследования прогностического и диагностического значения гАрг в качестве лабораторного критерия РССО при прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и их терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гомоаргинин, сердечно-сосудистый риск, энергетический метаболизм, клиническая биохимия

Для цитирования: Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Тишков А. В., Рейпольская Т. Ю. Гомоаргинин в качестве лабораторного критерия риска сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350

Homoarginine as a laboratory cardiovascular risk biomarker

A. A. Zhloba, T. F. Subbotina,
A. V. Tishkov, T. Yu. Reypolskaya
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Tatiana F. Subbotina,
Pavlov University,
6–8 L. Tolstoy st., St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Received 2 March 2021;
accepted 3 April 2021.

Abstract

Background. Low plasma concentration of L-homoarginine (hArg) is associated with the progression of cardiovascular disease. However, the association between plasma hArg and cardiovascular complications in hypertension is not established. **Objective.** To assess and compare hArg levels as a biomarker of cardiovascular risk in hypertension. **Design and methods.** We included 60 hypertensives with moderate ($n = 12$), high ($n = 16$) and very high ($n = 32$) cardiovascular risk. Blood plasma tests including hArg were assessed. The control group included 30 age-matched regular donors. **Results.** The level of hArg was significantly lower in hypertensives compared to ocontrols ($p < 0,001$). There were negative correlations between hArg and echocardiography parameters of left ventricular hypertrophy. In the higher cardiovascular risk groups hArg was lower ($p = 0,042$). ROC-analysis showed AUC 0,860 (95 % confidence interval 0,787–0,933) with the threshold for $\text{hArg} \leq 1,69 \mu\text{M}$, sensitivity 72,0 % and specificity 93,3 %. **Conclusion.** The hArg plasma level is associated with the expression and enzyme activity of the protein arginine: glycinamidinetransferase in various tissues. The hArg level $\leq 1,69 \mu\text{M}$ can be considered a cumulative laboratory biomarker of high cardiovascular risk. Further studies of prognostic and diagnostic role of hArg are needed.

Key words: hypertension, homoarginine, cardiovascular risk, energy metabolism, clinical biochemistry

For citation: Zhloba AA, Subbotina TF, Tishkov AV, Reypolskaya TYu. Homoarginine as a laboratory cardiovascular risk biomarker. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) у жителей различных регионов возникает под воздействием сочетания внешних факторов и генетических предрасположенностей. Прогрессирование АГ увеличивает риски сердечно-сосудистых осложнений (РССО). Для количественной оценки сердечно-сосудистого риска в настоящее время используется комплексный подход, включающий несколько оценочных шкал, — SCORE, глобальную шкалу оценки 10-летнего РССО и их модификации [1].

Низкая концентрация L-гомоаргинина (гАрг) в плазме является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и общей смертности [2–4], а также прогрессирования

хронической болезни почек (ХБП) в различных популяциях [3, 5, 6].

Некоторые данные указывают на то, что гАрг при отдаленных многолетних прогнозах может превосходить натрийуретические пептиды, тропонины, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, неоптерин, асимметричный и симметричный диметиларгинины [7]. В долгосрочных оценках уровни гАрг представляются более стабильными, чем уровни натрийуретических пептидов NT-proBNP, что неудивительно, потому что уровни гАрг не отражают немедленную реакцию, зависящую от нагрузки на сердечную мышцу, а скорее зависят от длительной настройки состояния энергетического метаболизма [8].

Понижение уровня гАрг в плазме менее 1,5 мкМ приводит к появлению статистически значимого риска острых ишемических событий с неблагоприятными исходами с встречаемостью в 25 %, а дальнейшее снижение гАрг ниже 0,84 мкМ удваивает этот риск [7–10]. Известно, что уровни гАрг в крови зависят от экспрессии белка аргинин: глицинами-динотрансферазы (АГАТ) в тканях [11, 12]. АГАТ является ключевым ферментом пути биосинтеза креатина. Таким образом, можно считать, что уровень гАрг в крови является показателем активности АГАТ в тканях. Этот показатель, относясь к индикаторам состояния энергетического метаболизма, позволяет интерпретировать нарушения метаболизма при АГ. Роль нарушений энергетического метаболизма при АГ демонстрируется в ряде исследований [13–16]. Связь возникновения АГ с дисфункцией митохондрий в нашей стране последовательно изучалась в работах Ю. В. Постнова [14]. Современные исследования указывают на то, что метаболические отклонения характерны уже для самых ранних стадий АГ, они отмечаются уже на стадии предгипертензии [17]. Полученные авторами результаты свидетельствуют о высокой распространенности предгипертензии в различных регионах российской популяции и ассоциации метаболических отклонений с трансформацией оптимального артериального давления в предгипертензию, что подчеркивает важность своевременной диагностики и коррекции метаболических факторов РССО.

Диагностическое значение уровня гАрг в крови при АГ с поражением различных органов-мишеней изучено недостаточно. В настоящее время констатировать отклонения от нормы тех или иных показателей недостаточно, — благодаря развитию методов клинической биохимии существует возможность предложить конкретные метаболические прогностические критерии и оценить их критические уровни. Для оценки гАрг как диагностического показателя требуются лабораторные количественные характеристики уровней “Cut Off” и сопоставление нового маркера с другими диагностическими критериями нарушения метаболизма в тканях при АГ.

Цель исследования заключалась в определении и сравнительном анализе уровней гАрг в качестве дополнительного объективного лабораторного показателя РССО у пациентов — мужчин и женщин с АГ.

Материалы и методы

Сбор клинического материала проходил с апреля по май 2018 года на базе клиник ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. В исследование включены образцы крови от 60 паци-

ентов с АГ, находившихся на стационарном лечении в клиниках терапевтического профиля. Критерием включения в исследование было наличие АГ (МКБ 10 I10/ I11/ I12/ I13) с РССО от 2 до 4: умеренный ($n = 12$) / высокий ($n = 16$) / очень высокий ($n = 32$). При оценке степени риска руководствовались клиническими рекомендациями [1], в соответствии с которыми у пациентов без установленных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и сахарного диабета (СД) используется шкала SCORE. При наличии же документированных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП 3–5-й стадий и/или СД используется глобальная шкала 10-летнего РССО, в которую шкала SCORE входит как составная часть. Критериями исключения были: наличие заболеваний печени, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, острых воспалительных процессов, а также состояние беременности. Демографические данные, факторы риска, сведения о коморбидности и фоновой терапии представлены в таблице 1.

Материал для исследования — плазма крови, взятой утром натощак из кубитальной вены в вакутейнеры с гепарином в качестве антикоагулянта. Отделение форменных элементов крови путем центрифугирования (580 g, 15 минут) проводили в течение 1 часа после взятия крови. Образцы плазмы до анализа хранили аликвотами по 1,0 мл при температуре -80°C . Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных. Протокол исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Основные биохимические показатели определяли в клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с помощью стандартных наборов фирмы Roche для биохимического анализатора Cobas Integra 400 Plus (Швейцария). Определение концентрации общего холестерина проводили с использованием наборов реактивов фирмы Abbott Clinical Chemistry. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали на основе показателя креатинина с использованием формулы СКД-EPI. Концентрацию общего гомоцистеина в плазме осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), как описано нами ранее [18–19]. Концентрацию гАрг определяли методом ВЭЖХ по разработанному нами методу [20].

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0. Степень соответствия распределения данных нормальному распределению оценивали с помо-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (n = 60)

Показатель		Мужчины (n = 17)	Женщины (n = 43)	p-значение
Демография и факторы риска				
Возраст, годы		60 (40–68)	64 (46–74)	0,15
Курение: да/нет		47 % / 53 %	21 % / 79 %	0,007
НТГ/СД		6 % / 24 %	16 % / 28 %	0,73
ИМТ, кг/м²		23,9 (20,5–27,3)	26,2 (22,7–29,9)	0,12
ОИМ в анамнезе		18 %	2 %	0,033
ОНМК в анамнезе		18 %	5 %	0,10
САД, мм рт. ст.	Офисное, на фоне терапии	135 (125–155)	130 (128–140)	0,65
ДАД, мм рт. ст.		80 (80–90)	80 (80–90)	0,92
ТМЖП, мм	По данным ЭхоКГ	14,9 (11,5–16,5)	10,0 (8,7–11,0)	0,004
ИМЖП/ЗС		1,06 (1,03–1,10)	1,07 (1,02–1,14)	0,88
ИММЛЖ, г/м²		142 (112–187)	89 (79–107)	0,042
Коморбидность				
ХБП, всего		65 %	42 %	0,11
В том числе по стадиям: 1–2		18 %	12 %	0,54
3		18 %	12 %	0,54
4		6 %	7 %	0,88
5		24 %	9 %	0,14
ИБС		47 %	16 %	0,014
Хронические заболевания ЖКТ		35 %	33 %	0,96
Заболевания органов дыхания		12 %	7 %	0,54
Системные заболевания соединительной ткани		6 %	12 %	0,50
Заболевания щитовидной железы		6 %	14 %	0,38
Фоновая терапия				
Антигипертензивная		100 %		
Гиполипидемическая*		20 %		
Иммуносупрессивная		8 %		
Антибактериальная		8 %		
Глюкокортикостероиды пероральные		20 %		
НПВС		8 %		
Сахароснижающие препараты и инсулин		20 %		
Антитиреоидные препараты		8 %		

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ИМЖП/ЗС — индекс соотношения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ЭхоКГ — эхокардиография; * — гиполипидемическая терапия проводилась в подгруппе с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (табл. 2). Значимость различий определяли с помощью критерия Манна–Уитни (количественные данные) и хи-квадрата Пирсона (категориальные данные).

щью критериев Шапиро–Вилка и Колмогорова–Смирнова. Распределение большинства переменных отличалось от нормального, поэтому данные в таблицах и в тексте представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1–Q3), ес-

ли не указано иначе. Для оценки межгрупповых различий в двух и трех независимых выборках использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса соответственно. В случае категориальных данных различия оце-

нивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Оценку взаимосвязи между показателями проводили с применением корреляционных коэффициентов Спирмена (ранговом) или Пирсона (если данные имели нормальное распределение). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05, а значение $0,05 < p < 0,1$ рассматривали как тенденцию. Построение ROC-кривых и их анализ проведены с помощью соответствующего модуля пакета программ MedCalc 15.8 в соответствии с рекомендациями [21]. Для создания прогностической модели «здоровый/больной» были сформированы две группы: основная — вышеописанные пациенты с АГ и РССО 2–4 ($n = 60$) и группа сравнения — регулярные доноры сопоставимого возраста (30–61 лет, РССО 0–1, $n = 30$) с систолическим артериальным давлением 115 (105–130) и диастолическим артериальным давлением 75 (70–80) мм рт. ст. Критериями включения в группу сравнения были: удовлетворительное самочувствие, нормальное артериальное давление, отсутствие хронических заболеваний в анамнезе, а также признаков острого воспалительного процесса. Все пациенты и доноры давали письменное согласие на анонимное использование получаемых лабораторных данных.

Результаты

Обращает на себя внимание существенно пониженный уровень гАрг у пациентов — 1,29 (0,95–1,80) мкМ в сравнении с данными для здоровых лиц группы сравнения — 2,3 (1,8–3,1) мкМ ($p = 0,00008$). При рассмотрении уровней гАрг в подгруппах мужчин и женщин обнаружены несколько более высокие значения у женщин: мужчины — 1,10 (0,83–1,42), женщины — 1,39 (0,98–2,08) мкМ ($p = 0,08$). В обеих подгруппах уровни гАрг были значительно ниже, чем в соответствующих подгруппах сравнения. Эхокардиографические показатели гипертрофии левого желудочка были значительно более выражены у мужчин, чем у женщин (табл. 1). Выявлены отрицательные корреляции показателя гАрг с указанными эхокардиографическими показателями: с толщиной межжелудочковой перегородки ($R_s = -0,42$, $p = 0,031$) и отношением межжелудочковой перегородки к задней стенке ($R_s = -0,37$, $p = 0,049$). Распределение клинико-лабораторных показателей в зависимости от группы РССО приведено в таблице 2. По данным этой таблицы видно, что сформировавшиеся подгруппы не имели существенных различий по возрасту (табл. 2А); также не было существенных различий по соотношению мужчины/женщины и по таким факторам риска, как ин-

декс массы тела и курение. Подгруппа пациентов с РССО 4 характеризовалась большей частотой СД ($p = 0,039$) и ХБП 3–5-й стадий ($p = 0,042$). Также в этой подгруппе чаще применялась гипополипидемическая терапия, что отразилось в виде пониженного уровня холестерина в сравнении с другими подгруппами (табл. 2Б). Использованные нами лабораторные критерии обнаруживают различия по факторам воспаления (скорость оседания эритроцитов, фибриноген), уровню мочевины (табл. 2Б). Наибольшие отклонения перечисленных показателей от референтных значений отмечены в подгруппе с РССО 4. Кроме того, по мере увеличения степени риска возрастает концентрация оГци ($p = 0,043$) и понижается уровень гАрг ($p = 0,042$, табл. 2Б). Учитывая обнаруженные закономерности, были проанализированы уровни гАрг среди пациентов с РССО 4 с наличием СД (1,34 (0,93–1,68) мкМ, $n = 13$) и его отсутствием (1,01 (0,69–1,53) мкМ, $n = 19$), однако различия между этими подгруппами оказались незначимыми ($p = 0,27$).

Уровень гАрг для оценки прогрессирования АГ был проанализирован в прогностической модели «здоровый/больной» с использованием ROC-анализа. Площадь под кривой (AUC) и 95-процентный доверительный интервал составили 0,860 (0,787–0,933). Высокий уровень значимости ($p < 0,001$) превышения этой площади над значением нулевой гипотезы позволяет оценить качество данной модели как «очень хорошее» [21]. Порог отсечения (точка “Cut off”) на основе величины индекса J составил $\leq 1,69$ мкМ гАрг при чувствительности 72,0 % и специфичности 93,3 % (рис. 1А). ROC-анализ, проведенный в подгруппах мужчин и женщин, позволил установить пороговые значения гАрг $\leq 1,69$ мкМ для мужчин и $\leq 1,69$ мкМ для женщин (рис. 1Б и 1В). Диагностические возможности этого показателя представляются надежными у мужчин (чувствительность 94 %, специфичность 93 %) и в меньшей степени у женщин (чувствительность 62 %, специфичность 93 %) при использовании указанных выше пороговых значений. Проведен анализ случаев ($n = 18$), когда уровень гАрг у пациентов превышал пороговое значение — 1,69 мкМ. Оказалось, что это пациентки со склонностью к ожирению. У 13 из них индекс массы тела был выше 30 кг/м^2 . Что касается связи уровня гАрг и функции почек, обнаружено, что 14 пациентов с высокими РССО и достаточной СКФ $> 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ характеризовались уровнем гАрг меньше 1,69 мкМ. В целом, в соответствии с полученными данными, РССО оценивался как «очень высокий» у 71 % пациентов в подгруппе с уровнем гАрг менее 1,69 мкМ.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель (референтный интервал)	РССО 2 (n = 12) (умеренный)	РССО 3 (n = 16) (высокий)	РССО 4 (n = 32) (очень высокий)	p-значение
А. Состав групп и маркеры воспаления				
Возраст, годы	50 (35–60)	56 (43–72)	67 (50–72)	0,12
Мужчины/женщины	3/9	3/13	11/21	0,51
СД, n (%)	1 (8,3)	2 (12,5)	13 (40,6)	0,039
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (4,0–8,8)	5,5 (4,5–9,4)	6,2 (5,4–7,2)	6,6 (4,8–8,7)	0,64
СОЭ, мм/ч (1–10)	18 (7–24)	17 (10–35)	29 (19–42)	0,0498
СРБ, мг/л (0,1–8,2)	11,7 (0,3–22,5)	2,0 (1,5–8,4)	8,3 (1,5–29,0)	0,32
Фибриноген, г/л (1,8–3,5)	2,9 (2,5–3,9)	3,8 (2,8–4,4)	4,2 (3,4–4,6)	0,039
Б. Метаболические отклонения				
гАрг, мкМ ($> 1,80$ [10])	1,59 (1,22–2,11)*	1,42 (0,94–2,13)	1,07 (0,81–1,59)*	0,042
Креатинин, мМ (0,053–0,115)	0,069 (0,054–0,093)	0,080 (0,072–0,109)	0,087 (0,063–0,225)	0,24
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (> 90)	86,2 (73,7–116,5)	70,7 (51,6–77,9)	57,6 (20,2–90,1)	0,087
Мочевина, мМ (2,5–7,3)	4,5 (4,0–5,3)	6,0 (4,4–8,3)	9,3 (5,6–19,7)	0,018
МК, мкМ (155–428)	295 (211–360)	380 (277–457)	419 (304–490)	0,11
Белок плазмы, г/л (65–85)	71 (64–74)	69 (65–73)	69 (63–73)	0,78
Глюкоза, мМ (3,9–6,1)	4,8 (4,7–5,2)	5,3 (4,9–5,6)	5,5 (4,8–6,5)	0,081
ОХС, мМ (3,1–5,2)	5,1 (4,7–5,6)	5,7 (4,7–6,8)	4,5 (3,6–5,5)	0,033
оГци, мкМ ($< 10,9$)	7,4 (6,2–12,7)	13,4 (8,1–17,8)	14,1 (11,1–22,5)	0,043

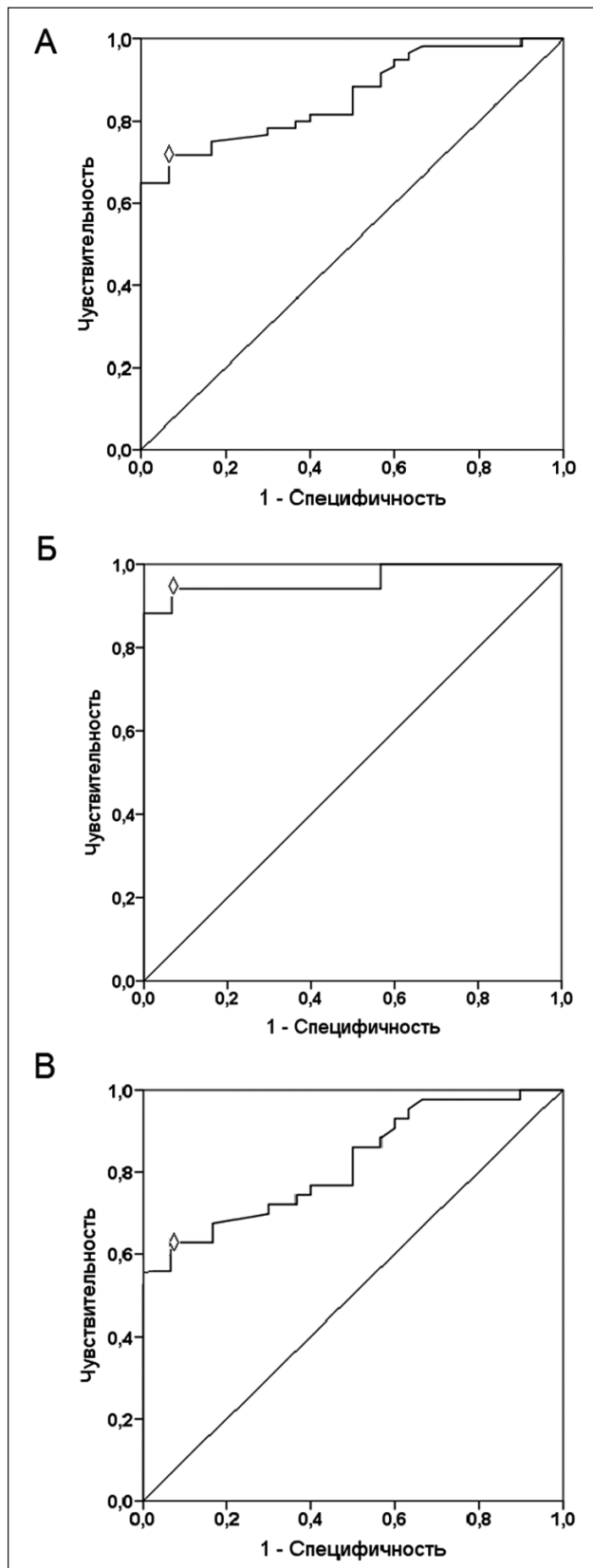
Примечание: РССО — риск сердечно-сосудистых осложнений; СД — сахарный диабет; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; гАрг — гомоаргинин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МК — мочевая кислота; ОХС — общий холестерин; оГци — общий гомоцистеин; * — достоверное различие ($p = 0,013$) при попарном сравнении подгрупп риска сердечно-сосудистых осложнений 2 и риска сердечно-сосудистых осложнений 4 методом Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Значимость различий определяли методом Краскела–Уоллиса (количественные данные) и точного критерия Фишера (категориальные данные).

Обсуждение

В настоящем исследовании рассматривается значение лабораторно-диагностической оценки гАрг в качестве показателя сохраняющихся РССО у пациентов АГ с корректированными терапией и приближенными к референтным уровням показателями липидного обмена, функции почек и на фоне антигипертензивной терапии в подгруппах мужчин и женщин. Как показано в данной работе, в обеих подгруппах пациентов сохраняются признаки длительного течения АГ, в том числе в виде показателей гипертрофии левого желудочка. Эти показатели гипертрофии характеризуются отрицательными взаимосвязями с уровнем гАрг в крови. В работах, опубликованных к настоящему времени, включающих масштабные европейские исследования, подтверждается диагностическое и прогностическое значение пониженного уровня гАрг при рассмотрении рисков развития нарушений ритма сердца, возникновения инфаркта и инсульта у лиц как молодого, так и старшего возраста [8]. В условиях АГ, в особенности при снижении функции почек,

происходит торможение аэробного окисления и наблюдаются ограничения для энергоемких процессов, проявляющиеся в понижении уровня гАрг $< 1,5$ – $1,8$ мкМ [22]. В настоящем исследовании критический уровень понижения гАрг (значение “Cut off” при оптимальных чувствительности и специфичности согласно ROC-анализу) у всех пациентов составил $1,69$ мкМ. При этом в отношении подгруппы пациентов было отмечено отсутствие влияния фактора риска ожирения на понижение уровня гАрг. Поэтому требуются дальнейшие исследования связи ожирения и образования гАрг у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с привлечением еще больших когорт пациентов. Что касается чувствительности и специфичности гАрг-теста, то данное исследование имеет лимитирование объемом выборки 60 пациентов. Как известно, основным местом синтеза гАрг в реакции, катализируемой АГАТ, являются почечные ткани, но также некоторая экспрессия этого белка отмечается в других тканях [23, 24]. Требуется дальнейшее изучение пациентов с АГ без и с нарушениями функции почек в отдель-

Рисунок 1. ROC-кривые уровня L-гомоаргинина плазмы крови в прогностической модели «здоровый/больной артериальной гипертензией»



Примечание: отмеченная точка J, соответствующая наибольшей дистанции от биссектрисы до кривой, определяет значение “Cut off” уровня гомоаргинина. А — группа пациентов в целом; Б — мужчины; В — женщины.

ности для мужчин и женщин, поскольку биосинтез креатина у них протекает с разной скоростью. Отметим также, что данное исследование ограничено возрастной группой пациентов 40–70 лет.

Следует учитывать, что экспрессия АГАТ в тканях и место биосинтеза гАрг при патологических состояниях до настоящего времени остаются неизученными. В подгруппе с РССО 4 пониженный уровень гАрг встречается одинаково часто у пациентов с СД и без него. Это указывает на возможность угнетения реакции, катализируемой АГАТ, при различных нарушениях энергетического метаболизма. По-видимому, при прогрессировании АГ в различных условиях возникает снижение экспрессии гена и белка АГАТ и одновременно, в зависимости от индивидуальных особенностей организма, — постепенное замещение способности к биосинтезу АГАТ в других тканях, в дополнение к почкам. В данной работе показано, что у женщин повышенный биосинтез гАрг может быть связан с жировой тканью. Принято считать, что в организме человека ключевая реакция цепи биосинтеза креатина, в которой образуется также и гАрг, локализована преимущественно в тканях почек. Нами обнаружено, что 14 пациентов с высокими РССО и достаточной СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² характеризовались низким уровнем гАрг, меньше 1,69 мкМ. Это указывает на возможность нарушения энергетического метаболизма при АГ в условиях сохранившейся экскреторной функции почек. Можно предположить, что прогрессирование АГ может также зависеть от отрицательных сдвигов энергетического метаболизма во внепочечных тканях.

Образовавшийся в организме человека гАрг в основном не потребляется в метаболических путях, а подлежит экскреции, в отличие от образовавшейся в том же метаболическом пути предшественника креатина — гуанидинуксусной кислоты. Важно отметить, что у пациентов с ухудшением экскреторной функции почек уровни гАрг, в отличие от других производных аргинина (асимметричный диметиларгинин, симметричный диметиларгинин), не возрастают, а снижаются [5]. Известно также, что благодаря достаточному уровню гАрг в тканях и, соответственно, в эндотелии может достигаться угнетение аргиназ, конкурирующих за аргинин с эндотелиальной NO-синтазой [25]. Показано, что у большинства пациентов пониженный уровень гАрг связан с показателями гипертрофии левого желудочка.

Нарушения энергетического метаболизма в различных тканях неизбежно затрагивают и нервную систему, что вызывает усиление вазоконстрикторной нисходящей иннервации за счет ответной реакции

клеток сосудодвигательного центра [26]. Митохондриальная дисфункция и другие метаболические процессы в нервных тканях повышают интегральный уровень возбуждения. В частности, этот механизм может быть связан с метаболизмом астроцитов, которые подготавливают подходящую для нейронов метаболическую среду. Астроциты быстро реагируют на снижение перфузии головного мозга, предотвращая повышение симпатической активности, то есть частоты сердечных сокращений и АД [27]. Возможно, что для этого сигнал может быть опосредован в клетке митохондриальной NO-синтазой [28]. Пониженное содержание гАрг в общем кровотоке отмечено нами ранее при исследовании пациентов с патологией выходного тракта левого желудочка и у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе перед оперативным вмешательством по поводу реваскуляризации миокарда [29–31]. Таким образом, неэффективная энергетика может рассматриваться в качестве одного из фундаментальных метаболических факторов возрастной склонности организма к развитию АГ. Снижение показателя уровня гАрг в крови пациентов с АГ и высоким РССО отражает торможение ключевой реакции биосинтеза креатина в различных тканях.

Выводы

Таким образом, нами обнаружено значительное снижение гАрг у пациентов с АГ, ассоциированное с РССО. Степень РССО нарастает при уровне гАрг 1,69 мкМ и ниже. Следует отметить, что у женщин относительно более высокий уровень гАрг может быть связан со способностью жировой ткани обеспечивать его биосинтез. Уровень гАрг в плазме характеризует уровень экспрессии и ферментативной активности белка АГАТ в различных тканях, что обеспечивает этому показателю роль интегрального лабораторного показателя, повышающего надежность оценки РССО. Это представляется важным, так как до настоящего времени лабораторные маркеры для характеристики РССО не удовлетворяют требованиям специфичности и чувствительности. В связи с этим требуются дальнейшие исследования прогностического и диагностического значения гАрг.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания. / The study was conducted within the framework of the Governmental Task.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020. ID: KP62, приказ № 323-ФЗ 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines “Arterial hypertension in adults”. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020. ID: KR 62, order No. 323-FZ 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>. In Russian].
2. Atzler D, Gore MO, Ayers CR, Choe CU, Böger RH, de Lemos JA et al. Homoarginine and cardiovascular outcome in the population-based Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2501–2507. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304398
3. März W, Meinitzer A, Drechsler C, Pilz S, Krane V, Kleber ME et al. Homoarginine, cardiovascular risk, and mortality. *Circulation.* 2010;122(10):967–975. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.908988
4. Schwedhelm E, Song RJ, Vasan RS, van den Heuvel ER, Hannemann J, Xanthakis V et al. Association of lower plasma homoarginine concentrations with greater risk of all-cause mortality in the community: the Framingham offspring study. *J Clin Med.* 2020;9(6):2016. doi:10.3390/jcm9062016
5. Drechsler C, Kollerits B, Meinitzer A, März W, Ritz E, König P et al. Homoarginine and progression of chronic kidney disease: results from the mild to moderate kidney disease study. *PLoS One.* 2013;8(5):e63560. doi:10.1371/journal.pone.0063560
6. Ravani P, Maas R, Malberti F, Pecchini P, Mieth M, Quinn R et al. Homoarginine and mortality in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients. *PLoS One.* 2013;8(9):e72694. doi:10.1371/journal.pone.0072694
7. März W, Meinitzer A, Drechsler C, Pilz S, Krane V, Wanner C. Homoarginine as a biomarker for the risk of mortality. *Patent US 9,506,909 B2*; 2016.
8. Raedle-Hurst T, Mueller M, Meinitzer A, März W, Dschietzig T. Homoarginine — a prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? *PLoS One.* 2017;12(9):e0184333. doi:10.1371/journal.pone.0184333
9. Pilz S, Meinitzer A, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Krane V et al. Low homoarginine concentration is a novel risk factor for heart disease. *Heart.* 2011;97(15):1222–1227. doi:10.1136/hrt.2010.220731
10. Atzler D, Appelbaum S, Cordts K, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T et al. Reference intervals of plasma homoarginine from the German Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(7):1231–1237. doi:10.1515/cclm-2015-0785
11. Choe CU, Atzler D, Wild PS, Carter AM, Boger RH, Ojeda F et al. Homoarginine levels are regulated by L-arginine: glycine amidinotransferase and affect stroke outcome: results from human and murine studies. *Circulation.* 2013;128(13):1451–1461. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580
12. Jensen M, Müller C, Choe CU, Schwedhelm E, Zeller T. Analysis of L-arginine: glycine amidinotransferase-, creatine- and homoarginine-dependent gene regulation in the murine heart. *Sci Rep.* 2020;10(1):4821. doi:10.1038/s41598-020-61638-3
13. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(8):63. doi:10.1007/s11906-019-0964-5
14. Постнов Ю. В., Орлов С. Н., Будников Е. Ю., Дорошук А. Д., Постнов А. Ю. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. *Кардиология.* 2008;48(8):49–59. [Postnov YuV, Orlov SN, Budnikov EY, Domschuk AD, Postnov AYU. Mitochondrial energy conversion disturbance

with decrease in atp production as a source of systemic arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2008;48(8):49–59. In Russian].

15. Ribes A, Pajares S, Arias A, García-Villoria J. Creatine as biomarker. In: Preedy V, Patel V (eds). *General methods in biomarker research and their applications*. Springer, Dordrecht; 2014. P. 1–23. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7740-8_39-1

16. Буйкин С. В., Голубенко М. В., Пузырев В. П. Участие «митохондриальных генов» в формировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. *Молекулярная биология*. 2010;44(1):28–32. [Buikin SV, Golubenkov MV, Puzyrev VP. Genes for mitochondria in arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular Biology*. 2010;44(1):28–32. In Russian].

17. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252 [Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. In Russian].

18. Жлоба А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. Клинико-лабораторный консилиум. 2009;26(1):49–60. [Zhloba AA. Laboratory diagnosis of hyperhomocysteinemia. *Kliniko-Laboratornyy Konsilium = Clinical and Laboratory Consilium*. 2009;26(1):49–60. In Russian].

19. Zhloba AA, Subbotina TF. Homocysteinylolation score of high molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–9. doi: 10.1007/s00726-013-1652-4.

20. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Шипаева К. А. Способ определения содержания гомоаргинина в плазме крови и других биологических жидкостях человека. Патент РФ. № 2609873; 2017. [Zhloba AA, Subbotina TF, Shipaeva KA. The way for determining the content of homoarginine in blood plasma and other biological fluids of human. Patent RF N2609873; 2017. In Russian].

21. Кореновский Ю. В., Кудинов А. В., Сузопов Е. В., Поповцева А. В. Сравнение компьютерных программ для проведения описательной статистики и ROC-анализа. *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(3):40–44. [Korenovsky YuV, Kudinov AV, Suzopov EV, Popovtseva AV. Comparison of computer programs for descriptive statistics and ROC-analysis. *Medsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):40–44. In Russian].

22. Niekamp C, Atzler D, Ojeda FM, Sinning CR, Lackner KJ, Böger RH et al. Cross-sectional associations between homoarginine, intermediate phenotypes, and atrial fibrillation in the community — The Gutenberg Health Study. *Biomolecules*. 2018;8(3):86. doi:10.3390/biom8030086

23. Van Pilsum JF, Stephens GC, Taylor D. Distribution of creatine, guanidinoacetate and enzymes for their biosynthesis in the animal kingdom. Implications for phylogeny. *Biochem J*. 1972;126(2):325–345.

24. Cullen ME, Yuen AH, Felkin LE, Smolenski RT, Hall JL, Grindle S et al. Myocardial expression of the arginine: glycine: amidinotransferase gene is elevated in heart failure and normalized after recovery: potential implications for local creatine synthesis. *Circulation*. 2006;114(1Suppl):16–20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000448

25. Tommasi S, Elliot DJ, Da Boit M, Gray SR, Lewis BC, Mangoni AA. Homoarginine and inhibition of human arginase activity: kinetic characterization and biological relevance. *Sci Rep*. 2018;8(1):3697. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22099-x>

26. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Оценка гомоаргинина и фолиевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(8):474–

81. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-8-474-481. [Zhloba AA, Subbotina TF. The evaluation of homoarginine and folic acid in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(8):474–81. In Russian].

27. Marina N, Christie IN, Korsak A, Doronin M, Brazhe A, Hosford PS et al. Astrocytes monitor cerebral perfusion and control systemic circulation to maintain brain blood flow. *Nat Commun*. 2020;11(1):131. doi:10.1038/s41467-019-13956-y

28. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, De Pascalis S, Muscari A. The putative role of mitochondrial dysfunction in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2007;29(7):427–434. doi:10.1080/10641960701613852

29. Гаврилюк Н. Д., Субботина Т. Ф., Дружкова Т. А., Иртыга О. Б., Жлоба А. А., Алексеевская Е. С. И др. Клиническое значение исследования гомоаргинина у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и аортальным стенозом. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):403–11. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-403-411. [Gavriliuk ND, Subbotina TF, Druzhkova TA, Irtyuga OB, Zhloba AA, Alekseevskaya ES et al. Clinical significance of homoarginine level in patients with ascending aortic aneurysm and aortic stenosis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(5):403–411. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-403-411. In Russian].

30. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Полушин Ю. С. Уровень гомоаргинина и баланс метионин-гомоцистеин у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(9):516–24. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-9-516-524. [Zhloba AA, Subbotina TF, Molchan NS, Polushin Yu S. Homoarginine level and methionine-homocysteine balance in patients with ischemic heart disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(9):516–24. In Russian].

31. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С. Значение определения уровня гомоаргинина (гArg) у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях реваскуляризации миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(5):281–6. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286. [Zhloba AA, Subbotina TF, Molchan NS. The value of detection of homoarginin level in patients with ischemic heart disease under operations of myocardium revascularization. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(5):281–6. In Russian].

Информация об авторах

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0605–7617, e-mail: zhlobaaa@ispgbmu.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории биохимического мониторинга отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2278–8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Тишков Артем Валерьевич — кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: artem.tishkov@gmail.com;

Рейпольская Татьяна Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории аналитических методов отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: 23091991tink@mail.ru.

Author information

Aleksandr A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-0605-7617, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru;

Tatiana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Artem V. Tishkov, PhD, Associate Professor, Head, Department of Physics, Mathematics and Informatics, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: artem.tishkov@gmail.com;

Tatiana Yu. Reypolskaya, Junior Researcher, Laboratory of Analytical Methods, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: 23091991tink@mail.ru.