

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.1:616.124.2

Клиническое значение исследования гомоаргинина у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и аортальным стенозом

Н. Д. Гаврилюк¹, Т. Ф. Субботина^{1,2}, Т. А. Дружкова¹,
О. Б. Иртюга¹, А. А. Жлоба^{1,2}, Е. С. Алексеевская^{1,2},
Е. В. Жидулева¹, О. М. Моисеева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гаврилюк Наталья Дмитриевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: Gavriilyuk_ND@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
09.06.17 и принята к печати 07.10.17.

Резюме

Цель исследования — оценить уровень гомоаргинина (гАрг) у лиц с аневризмой восходящего отдела аорты и аортальным стенозом. **Материалы и методы.** В исследование включены 26 пациентов с аневризмой восходящей аорты и 19 больных с аортальным стенозом. Группу сравнения составили 30 здоровых доноров. В сыворотке крови определены уровни гАрг, асимметричного диметиларгинина (АДМА), а также показателей митохондриальной дисфункции: пировиноградной кислоты, белка PGC-1 α , молочной кислоты, цитохрома C. **Результаты.** У больных с аневризмой аорты и аортальным стенозом выявлено снижение уровня сывороточного гАрг ($p < 0,0001$), наиболее выраженное в группе с аневризмой восходящей аорты, а также повышение уровня АДМА и маркеров митохондриальной дисфункции — молочной кислоты, белка PGC-1 α . Не обнаружено связи уровня гАрг с известными метаболическими маркерами митохондриальной (молочная и пировиноградная кислоты) и эндотелиальной дисфункции (АДМА). С уровнем гАрг значимо коррелировали: повышенный индекс массы тела ($r_s = -0,34$; $p = 0,02$), нарушение метаболизма глюкозы ($p = 0,006$) и перенесенный инфаркт миокарда ($p = 0,09$). В подгруппе больных с трехстворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящего отдела аорты выявлена обратная связь между уровнем гАрг и диаметром нисходящей грудной аорты ($r_s = -0,5$; $p < 0,05$). **Заключение.** Для больных с аневризмой восходящего отдела аорты и аортальным стенозом характерно снижение уровня гАрг. С учетом проведенных ранее эпидемиологических исследований гАрг может рассматриваться как потенциальный маркер митохондриальной и эндотелиальной дисфункции. Наиболее выраженные изменения данного показателя отмечены у больных, перенесших инфаркт миокарда, имеющих избыточную массу тела или сахарный диабет.

Ключевые слова: аневризма аорты, аортальный стеноз, гомоаргинин

Для цитирования: Гаврилюк Н. Д., Субботина Т. Ф., Дружкова Т. А., Иртюга О. Б., Жлоба А. А., Алексеевская Е. С., Жидулева Е. В., Моисеева О. М. Клиническое значение исследования гомоаргинина у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и аортальным стенозом. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):403–411. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-403-411

Clinical significance of homoarginine level in patients with ascending aortic aneurysm and aortic stenosis

N. D. Gavriiliuk¹, T. F. Subbotina^{1,2}, T. A. Druzhkova¹,
O. B. Irtyuga¹, A. A. Zhloba^{1,2}, E. S. Alekseevskaya^{1,2},
E. V. Zhiduleva¹, O. M. Moiseeva^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia D. Gavriiliuk,
Almazov National
Medical Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: Gavriiliuk_ND@almazovcentre.ru

Received 9 June 2017;
accepted 7 October 2017.

Abstract

Objective. To assess homoarginine (hArg) level in patients with ascending aortic aneurysm and aortic stenosis. **Design and methods.** The study included 26 patients with ascending aortic aneurysm and 19 patients with aortic stenosis. The comparison group consisted of 30 healthy donors. Plasma levels of hArg, asymmetric dimethylarginine (ADMA), and the parameters of mitochondrial dysfunction (pyruvic acid, PGC-1 α protein, lactic acid, cytochrome C) were determined. **Results.** Patients with ascending aortic aneurysm and aortic stenosis demonstrated a decrease in the level of serum hArg ($p = 0,002$), most pronounced in the group with ascending aortic aneurysm, an increase in ADMA and markers of mitochondrial dysfunction-lactic acid, PGC-1 α protein. There was no relation between hArg level and well-known metabolic markers of mitochondrial (lactic and pyruvic acids) and endothelial dysfunction (ADMA). The following factors contributed to the lowering of hArg levels: an increased body mass index ($r_s = -0,34$, $p = 0,02$), impaired glucose tolerance ($p = 0,006$), and myocardial infarction ($p = 0,09$). In a subgroup of patients with a tricuspid aortic valve and ascending aortic aneurysm, an inverse relationship was found between hArg level and descending thoracic aortic diameter ($r_s = -0,5$, $p < 0,05$). **Conclusion.** The decreased level of hArg is a marker of mitochondrial and endothelial dysfunction in patients with ascending aortic aneurysm and aortic stenosis, especially in patients with myocardial infarction, obesity and diabetes mellitus.

Key words: aortic aneurysm, aortic stenosis, homoarginine

For citation: Gavriiliuk ND, Subbotina TF, Druzhkova TA, Irtyuga OB, Zhloba AA, Alekseevskaya ES, Zhiduleva EV, Moiseeva OM. 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

Введение

Среди патологии выходного тракта левого желудка к наиболее распространенным относятся аортальный стеноз и аневризма восходящей аорты.

Согласно аутопсийным данным, у 1 % населения России встречается дилатация восходящего отдела аорты, которая признана наиболее опасной локализацией ввиду проксимального расположения. По результатам эпидемиологических исследований, аортальный стеноз выявляется у 26 % всего населения

старше 65 лет и относится к наиболее часто встречающимся приобретенным порокам сердца [1].

В связи с тем, что в исходе обоих заболеваний большую роль играет своевременное хирургическое лечение, крайне важной задачей является раннее их выявление. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не выявлено специфических биомаркеров, которые претендовали бы на место в диагностике аневризмы восходящего отдела аорты и аортального стеноза [2]. Большинство из применя-

емых в настоящее время биомаркеров используется в основном для оценки прогноза заболевания, как в случае с определением степени тяжести аортального стеноза с помощью оценки уровня натрийуретического пептида [3].

Оксид азота (NO) играет важную роль в регуляции гомеостаза сосудистой стенки. Показано, что у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты присутствуют признаки нарушения эндотелиальной функции [4]. Однако причины и механизмы эндотелиальной дисфункции у пациентов с аневризмой восходящей аорты и лиц с аортальным стенозом раскрыты не полностью. В связи с тем, что основным источником оксида азота является аргинин (Arg), основной интерес представляет изучение метаболизма Arg и его производных. Поэтому ряд исследований был посвящен оценке уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA), конкурентного ингибитора NO-синтазы [5, 6]. Вместе с тем данные об изменении уровня ADMA у больных с патологией аорты и аортального клапана достаточно противоречивы. Так, одни авторы утверждают, что уровень ADMA выше у лиц с аортальным стенозом, чем у больных с аневризмой восходящей аорты [6], другими показано повышение ADMA только у больных с аневризмой восходящей аорты [5].

Гомоаргинин (гArg) — это гомолог аргинина, отличающийся от него дополнительной метиленовой группой. На протяжении многих лет уровень гArg использовался лишь как внутренний стандарт при вычислении концентраций других производных Arg. Считалось, что гArg не имеет своего клинического значения. Ситуация резко изменилась в 2008 году, когда впервые было выявлено повышение гArg во время беременности [7]. С этого момента резко возрос интерес к изучению физиологической роли и метаболизма гArg.

В частности, исследования последних лет указывают на ассоциацию низкого уровня гArg и высокого риска сердечно-сосудистых событий, а также на более высокую смертность среди пациентов в когорте с низким уровнем гArg [8–11]. Результаты экспериментальных исследований, демонстрирующие уменьшение зоны ишемического инсульта при введении экзогенного гArg [11], подтверждают, что данный гомолог Arg следует рассматривать не только как прогностический маркер, но и в качестве потенциального терапевтического агента.

Механизм, лежащий в основе данных взаимосвязей, остается неясным. Как правило, высокий уровень гArg связывают с улучшением функции эндотелия за счет активации пути синтеза NO. С одной стороны, гArg сам является субстратом NO-синтазы, с другой — гArg, являясь продуктом модифика-

ции аминокислоты лизина, сохраняет способность последнего ингибировать аргиназы, увеличивая тем самым концентрацию Arg и его доступность для синтеза NO в клетках. Однако отсутствие выраженной ассоциации между концентрацией Arg и уровнем смертности позволяет предположить, что эффекты гArg не исчерпываются связями с метаболизмом Arg [8].

Уровень гArg, физиологическая роль которого связана как с модуляцией функции эндотелия, так и с энергетическим метаболизмом в тканях, можно считать важным интегральным метаболическим показателем, отражающим прогрессирование митохондриальной и эндотелиальной дисфункций. С учетом проведенных ранее эпидемиологических исследований изучение гArg в качестве потенциального биомаркера эндотелиальной и митохондриальной дисфункции крайне важно для понимания биохимических процессов, сопровождающих формирование патологии восходящего отдела аорты и аортального клапана.

Материалы и методы

Сбор клинического материала проводился с 2012 по 2014 годы на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Протокол исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Письменное информированное согласие на анонимное использование полученных результатов было получено от всех лиц, участвующих в исследовании.

В исследование включено 26 пациентов с аневризмой восходящей аорты и 19 пациентов с аортальным стенозом, распределение по возрасту — 60 (52–64) лет. Группу сравнения составили 30 здоровых доноров (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 30 до 61 года. Всем пациентам выполнена эхокардиография по стандартному протоколу на аппарате Vivid 7.0 (GE, USA). Тяжесть аортального стеноза оценивалась по величине скорости кровотока, среднему градиенту давления на аортальном клапане и расчетной площади аортального отверстия. В исследование включены пациенты со скоростью потока на клапане ≥ 4 м/с, средним градиентом давления больше 40 мм рт. ст. и расчетной площадью аортального отверстия менее 1 см². Корень аорты у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты визуализировался с помощью мультиспиральной контрастной томографии (Siemens Somatom Definition 128). Критерием включения было расширение аорты $\geq 4,5$ см. К критериям исключения относились синдромы соединительно-

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

	Пациенты с аневризмой аорты М ± σ n = 26	Больные с аортальным стенозом М ± σ n = 19
Возраст, годы	55 ± 2	63 ± 2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 ± 0,8	28,7 ± 1,9
Мужчины, n (%)	17 (65%)	10 (52%)
Курящие, n (%)	14 (53%)	9 (47%)
Нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет, n (%)	4 (15%)	3 (16%)
Окружность талии, мм	94 ± 3	101 ± 3
Метаболический синдром, n (%)	44%	48%
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (81%)	15 (79%)
Офисное САД, мм рт. ст.	127 ± 3	132 ± 4
Офисное ДАД, мм рт. ст.	81 ± 3	80 ± 3
Креатинин, мкмоль/л	78 ± 3	76 ± 5
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,1	5,6 ± 0,4
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 ± 0,2	5,9 ± 0,5
С-реактивный белок, мг/л	4,1 ± 0,8	1,8 ± 0,6
Максимальный диаметр аорты, мм	47,0 ± 1,3*	35,8 ± 0,7
Пиковый градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	12 ± 2	87 ± 9*
Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	–	50 ± 7
Расчетная площадь аортального отверстия, см ²	–	0,82 ± 0,03
ИММЛЖ, г/м ²	136 ± 9	164 ± 12**
Геометрия ЛЖ		
Концентрическая ГЛЖ, n (%)	13 (50%)	15 (79%)*
Эксцентрическая ГЛЖ, n (%)	12 (46%)	4 (21%)*
Нормальная геометрия, n (%)	1 (4%)	0
Бета-блокаторы, n (%)	18 (69%)	14 (75%)
ИАПФ, n (%)	12 (46%)	10 (53%)
Сартаны, n (%)	4 (15%)	4 (21%)
БКК, n (%)	3 (12%)	2 (11%)
Диуретики, n (%)	8 (31%)	10 (53%)*
Стадины, n (%)	8 (31%)	7 (37%)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов; * — $p < 0,05$; ** — $p = 0,07$.

тканной дисплазии, воспалительные заболевания аорты и аортального клапана, посттравматический генез аневризмы аорты, а также соматическая патология в стадии декомпенсации. Другим критерием исключения из исследования было наличие заболеваний почек, печени, а также эндокринных желез

(за исключением сахарного диабета 2-го типа). Более чем у половины пациентов ($n = 33$) диагностирована артериальная гипертензия, а у 24 пациентов выявлены начальные клинические проявления сердечной недостаточности, соответствующие II функциональному классу (ФК).

**ЗНАЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ
И ЭНДОТЕЛИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ**

Показатель	Пациенты ¹	Референтный интервал ²
Молочная кислота, ммоль/л	1,1 (0,9–1,6)*	0,5–1,0 [12]
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	59 (41–95)	15–100 [12]
Триметиллизин, мкмоль/л	0,29 (0,24–0,39)*	0,34–0,67 [13]
PGC-1a, нг/л	132 (99–173)*	< 80 [12]
АДМА, мкмоль/л	0,46 (0,42–0,53)*	0,13–0,39 [13]
СДМА, мкмоль/л	0,46 (0,39–0,53)*	0,24–0,36 [13]

Примечание: АДМА — асимметричный диметиларгинин; СДМА — симметричный диметиларгинин; PGC1a — 1-альфа-коактиватор гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом; * — значимые различия с группой сравнения, $p < 0,001$. ¹ — данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. ² — по результатам собственных исследований. Референтный интервал представлен в виде диапазона концентраций между 10 и 90 перцентилими у здоровых лиц.

Материал исследования

Для определения исследуемых показателей использовали плазму крови, взятой из кубитальной вены утром натощак в вакутейнеры с цитратом натрия или этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA, ЭДТА) в качестве антикоагулянтов. Процедуру отделения форменных элементов крови проводили в течение не более 20 минут от момента взятия крови. Образцы плазмы до анализа хранили при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Лабораторные исследования выполнены в отделе биохимии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Определение уровня гомоаргина

Уровень гАрг определяли в составе спектра кодируемых аминокислот плазмы крови методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [12] с использованием ортофталевого альдегида для предколонной дериватизации и колонки Zorbax Eclipse AAA C18 (150 × 4,6 мм, 3,5 мкм) в модификации, поддержанной патентом Российской Федерации (Положительное решение от 10 января 2017 года № 2015152677/15 (081202)). Концентрации аминокислот рассчитывали, используя норвалин в качестве внутреннего стандарта.

Определение уровней других показателей

Концентрацию молочной кислоты в плазме крови определяли колориметрически с помощью лактатоксидазного теста по набору Витал Девелопмент Корпорэйшн (Россия).

Концентрацию пировиноградной кислоты определяли в безбелковом ультрафильтрате плазмы с ис-

пользованием лактатдегидрогеназы, как описано ранее [12].

Уровень белков определяли с помощью коммерческих наборов реактивов для иммуноферментного анализа: PGC-1a (1-альфа-коактиватор гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом; Usbn Life Science Inc., КНР), цитохром С (Bender MedSystems GmbH, Австрия).

Концентрацию метилированных производных основных аминокислот — асимметричного (АДМА) и симметричного (СДМА) диметиларгининов, а также триметиллизина — определяли методом ВЭЖХ после твердофазной экстракции с последующей дериватизацией ортофталевого альдегида [13].

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ SAS 9.3. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме (Q1-Q3)). Для оценки межгрупповых различий использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проведен с применением критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Группа пациентов характеризовалась умеренными отклонениями концентраций рутинных биохимических показателей (табл. 1). Относительно здоровых лиц в группе пациентов обнаружены метаболические признаки митохондриальной дисфункции (табл. 2), включающие повышение уровней молочной кислоты, белка PGC-1a, а также снижение концентрации триметиллизина и случаи обнаружения белка цитохрома С в крови (данные

не представлены). Также обнаружено повышение маркера дисфункции эндотелия — АДМА. Значения указанных параметров в подгруппах лиц с аневризмой восходящей аорты и аортальным стенозом были сопоставимы.

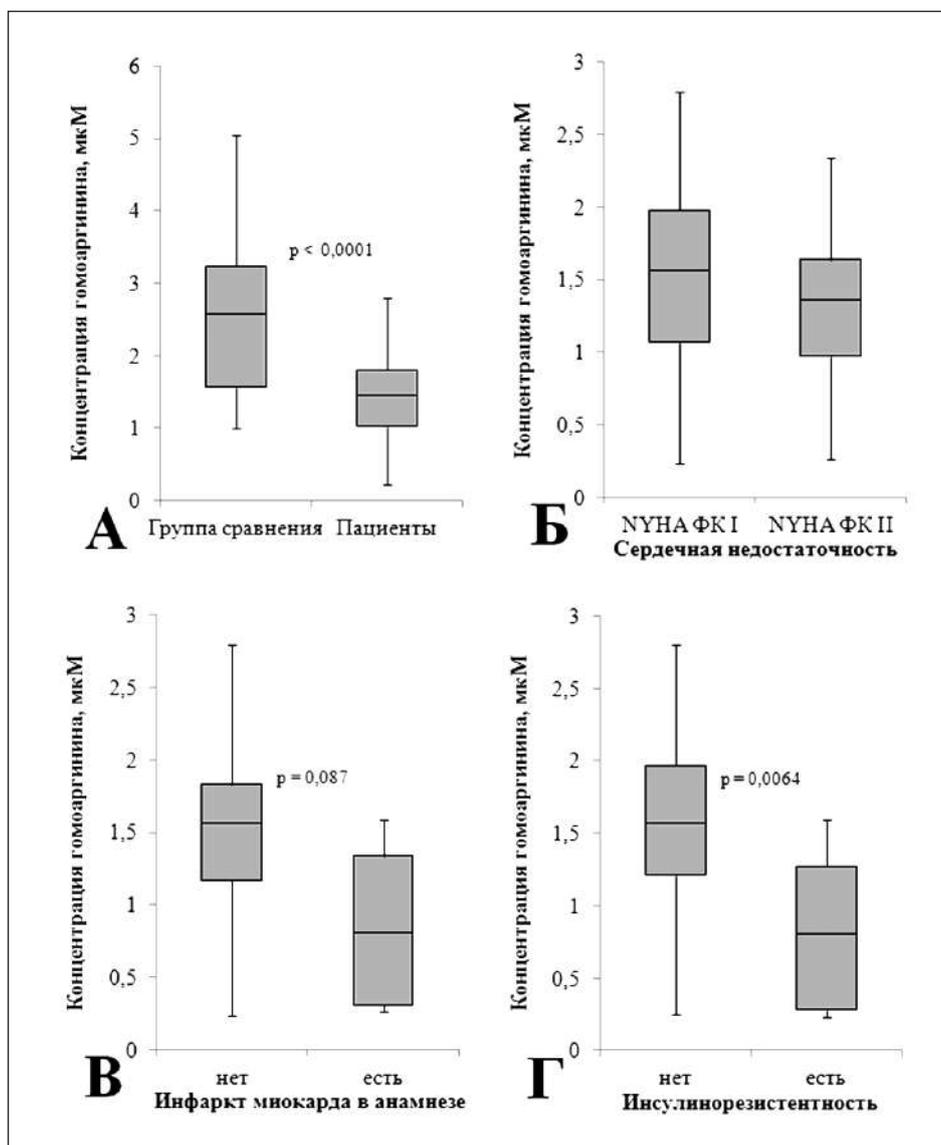
У пациентов с патологией аорты и аортального клапана выявлено снижение уровня гАрг (рис. А), которое, следует отметить, было в большей степени выражено у пациентов с аневризмой восходящей аорты — 1,23 (0,71–1,56) мкмоль/л в сравнении с 1,66 (1,56–2,00) мкмоль/л у пациентов с аортальным стенозом ($p = 0,002$). Наличие начальных признаков сердечной недостаточности не сопровождалось дополнительным существенным снижением уровня гАрг (рис. Б). Тенденция к снижению уровня гАрг относительно остальных пациентов обнаруже-

на у лиц, перенесших инфаркт миокарда (рис. В).

Пациенты с нарушением метаболизма глюкозы (сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе) характеризовались наиболее низким уровнем гАрг (рис. Г). У трех пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда в сочетании с нарушением метаболизма глюкозы, уровень гАрг составил 0,26, 0,31 и 1,59 мкмоль/л.

Важно отметить, что у обследованных пациентов выявлена ассоциация снижения уровня гАрг с увеличением индекса массы тела ($r_s = -0,34$; $p = 0,02$). Не установлено корреляции между согласованным изменением уровня гАрг и известными метаболическими маркерами митохондриальной (молочная и пировиноградная кислоты) и эндотелиальной дисфункции (АДМА), а также рутинными

Рисунок. Концентрация гомоаргина у пациентов с патологией аорты и аортального клапана и в группе сравнения (А) и в зависимости от клинического статуса (Б, В, Г)



Примечание: NYHA ФК — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

биохимическими показателями. Уровень гАрг коррелировал только с концентрацией триметиллизина ($r_s = 0,4$; $p = 0,009$), значение которого было изучено нами ранее [13]. В подгруппе больных с трехстворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты выявлена обратная связь между уровнем гАрг и диаметром нисходящей аорты ($r_s = -0,5$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Ассоциацию гАрг с риском сосудистых осложнений, как правило, связывают с возможным участием данной аминокислоты в метаболизме NO. Тем не менее, в качестве субстрата NO-синтазы, гАрг гораздо менее эффективен, чем Арг [7], а его ингибирующее действие на аргиназу является слабым. Согласно экспериментальным исследованиям с использованием мышинных линий [11], а также результатам изучения биосинтеза гАрг у человека [14], уровень данной аминокислоты в крови главным образом определяется активностью фермента биосинтетического пути креатин–аргинин: глицинамидинотрансферазой (AGAT). Экспрессия гена AGAT у человека обнаружена во многих тканях, но наиболее высока она в почках [15]. Показано, что уровень гАрг в плазме крови связан с генетическими вариантами AGAT у человека [14], частота которых варьирует в различных этнических группах. Рассматривая гАрг в качестве побочного продукта биосинтеза креатина, можно заключить, что его уровень отражает интенсивность энергетического метаболизма в тканях. В этой связи важно отметить, что нами не обнаружено ассоциации уровня гАрг с показателями, связанными с функцией митохондрий (молочная кислота, пировиноградная кислота, PGC-1 α , цитохром C) и, с другой стороны, нет понижения гАрг у лиц с начальными признаками сердечной недостаточности. Также не выявлено связей с уровнями АДМА и СДМА, что находится в соответствии с современным представлением об особой диагностической и прогностической значимости гАрг [8, 11]. Полученные результаты указывают на то, что гАрг следует рассматривать как независимый показатель изменения метаболизма.

Экспериментальные данные о сокращении зоны ишемического поражения мозга на фоне введения экзогенного гАрг [11] свидетельствуют, что данное производное Арг не просто является побочным продуктом пути образования креатина, а, вероятно, имеет собственное метаболическое значение.

Выявленное нами снижение концентрации гАрг у обследованных пациентов с патологией восходящего отдела аорты и аортального клапана согласуется с данными других исследований в когортах лиц

с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [8–11]. В масштабном исследовании лиц с ишемической болезнью сердца ($n = 3305$, LURIC study) показано, что среди пациентов с уровнем гАрг ниже 1,85 мкмоль/л смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 4 раза выше, чем среди лиц с уровнем гАрг более 3,1 мкмоль/л [9]. Для группы пациентов с высоким риском смерти, имеющих сахарный диабет 2-го типа и находящихся на гемодиализе ($n = 1244$, 4D study), продемонстрированы более низкие значения уровня гАрг в сравнении с LURIC study — $1,2 \pm 0,5$ и $2,6 \pm 1,1$ мкмоль/л соответственно [8, 9]. По результатам настоящего исследования у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе и у лиц с сахарным диабетом также обнаружены наиболее низкие значения уровня гАрг. Имело место и снижение гАрг при повышении индекса массы тела. В совокупности эти данные подтверждают ассоциацию компонентов метаболического синдрома с низким уровнем гАрг.

Сама по себе митохондриальная дисфункция отражает состояние метаболических процессов в тканях и чаще встречается у больных с атеросклерозом и метаболическим синдромом. Этот факт особенно интересен в контексте исследуемой в настоящей работе патологии, так как известно, что атеросклероз как причина формирования аневризмы восходящего отдела аорты был практически отвергнут. Кроме того, имеются данные о низком риске ишемической болезни и инфарктов у лиц с этой патологией [16]. В настоящей работе выявлена связь между снижением уровня гАрг и увеличением диаметра нисходящей грудной аорты. Однако данный факт продемонстрирован только на примере больных с аневризмой восходящей аорты, имеющих трехстворчатый аортальный клапан. Принято считать, что именно атеросклероз лежит в основе дилатации нисходящей грудной аорты наряду со специфическими изменениями брахиоцефальных, коронарных артерий и брюшной аорты. Таким образом, возможно, метаболические нарушения, встречающиеся у лиц с аортопатией на фоне трехстворчатого клапана, находят свое отражение в формировании расширения нисходящей грудной аорты. Напротив, диаметр восходящей аорты не был ассоциирован с уровнем гАрг, что соответствует современным представлениям о многофакторном механизме формирования аневризмы восходящего отдела аорты [16].

Обращает на себя внимание и тот факт, что у лиц с аневризмой восходящей аорты гАрг был намного ниже, чем у больных с аортальным стенозом, вопреки сложившимся представлениям о большем значении атеросклероза и метаболического синдро-

ма в развитии аортального стеноза по сравнению с аневризмой восходящего отдела аорты.

Важно отметить, что гАрг одновременно служит маркером эндотелиальной и митохондриальной дисфункций. Одним из патогенетических процессов, связывающих метаболические нарушения с митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, является нарушение разделения митохондрий. В частности, показано, что при гипергликемии в стенке аорты образуются активные формы кислорода, которые изменяют процесс деления митохондрий, что приводит к нарушению работы NO-синтазы. Доказательством служит улучшение работы NO-синтазы при подавлении деления митохондрий [17]. В свою очередь изменение процессов слияния/деления митохондрий непосредственно влияет на процессы апоптоза и аутофагии. В связи с тем, что в тканях аорты у больных с аневризмой восходящего отдела описано увеличение числа апоптозов гладкомышечных клеток, такой механизм патогенеза может объяснять формирование аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов с сахарным диабетом без тяжелого атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

В заключение следует подчеркнуть, что согласно полученным в настоящей работе данным, снижение уровня гАрг отражает наличие митохондриальной и эндотелиальной дисфункции как у больных с аневризмой восходящего отдела аорты, так и у лиц с аортальным стенозом. Однако, как и с уровнем АДМА, о причинно-следственных связях пока говорить рано, так как в настоящее время накоплено слишком мало данных о метаболизме производных аргинина. С учетом того, что ограниченность выборки — основной лимитирующий фактор данной работы, дальнейшее изучение уровня производных Арг в широкомасштабных исследованиях поможет определить их диагностическую роль при патологии аорты и аортального клапана.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков». / The study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation, project # 17-75-30052 “The development of the personalized treatment of patients with obesity and type 2 diabetes mellitus in order to reduce cardiovascular risk”.

Список литературы / References

1. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø study. *Heart*. 2013;99(6):396–400. doi:10.1136/heartjnl-2012-302265
2. Van Bogerijen GH, Tolenaar JL, Grassi V, Lomazzi C, Segreti S, Rampoldi V et al. Biomarkers in TAA—the Holy Grail. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(1):109–15. doi:10.1016/j.pcad.2013.05.004
3. Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C et al. Prognostic value of NT-proBNP and an adapted monin score in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(1):52–7. doi:10.1016/j.rec.2013.06.020
4. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, Jamorski M, Tong JH, Harvey P et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(7):660–8. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.080
5. Gavriliuk N, Druzhkova T, Irtyuga O, Zhloba A, Subbotina T, Uspenskiy V et al. Asymmetric dimethylarginine in patients with ascending aortic aneurysms. *Aorta (Stamford)*. 2016;4(6):219–226. doi:10.12945/j.aorta.2016.16.025
6. Ali OA, Chapman M, Nguyen TH, Chirkov Y, Heresztyn T, Mundisugih J et al. Interactions between inflammatory activation and endothelial dysfunction selectively modulate valve disease progression in patients with bicuspid aortic valve. *Heart*. 2014;100(10):800–5. doi:10.1136/heartjnl-2014-305509
7. Tsikas D, Wu G. Homoarginine, arginine, and relatives: analysis, metabolism, transport, physiology, and pathology. *Amino Acids*. 2015;47(9):1697–1702. doi:10.1007/s00726-015-2055-5
8. März W, Meinitzer A, Drechsler C, Pilz S, Krane V, Kleber ME et al. Homoarginine, cardiovascular risk, and mortality. *Circulation*. 2010;122(10):967–75. doi:10.1007/s00726-015-2055-5
9. Drechsler C, Meinitzer A, Pilz S, Krane V, Tomaschitz A, Ritz E et al. Homoarginine, heart failure, and sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(8):852–59. doi:10.1093/eurjhf/hfr056
10. 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):1222–27. doi:10.1136/hrt.2010.220731
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):1451–61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580
12. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Алексеевская Е. С., Моисеева О. М., Гаврилюк Н. Д., Иртыга О. Б. и соавт. Уровень циркулирующего PGC1α при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Биомедицинская химия*. 2016;62(2):198–205. doi:10.18097/PBMC20166202198 [Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, Moiseeva OM, Gavriilyuk ND, Irtyuga OB. The level of circulating PGC1α in cardiovascular disease. *Biomed Khim*. 2016;62(2):198–205. doi:10.18097/PBMC20166202198 In Russian].
13. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Алексеевская Е. С., Моисеева О. М., Дружкова Т. А., Жидулева Е. В. и соавт. Метаболический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):587–94. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-587-594 [Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, Moiseeva OM, Druzhkova TA, Zhiduleva EV et al. Trimethyl-L lysine, the metabolic precursor of carnitine, and methylated derivatives of arginine in patients with cardiovascular diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(6):587–594. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-587-594 In Russian].
14. Davids M, Ndika JD, Salomons GS, Blom HJ, Teerlink T. Promiscuous activity of arginine: glycine amidi-

notransferase is responsible for the synthesis of the novel cardiovascular risk factor homoarginine. *FEBS Lett.* 2012;586(20):3653–7. doi:10.1016/j.febslet.2012.08.020

15. Jaýwińska-Kozuba A, Martens-Lobenhoffer J, Krusze-nicka O, Rycaj J, Chyrchel B, Surdacki A et al. Opposite associations of plasma homoarginine and ornithine with arginine in healthy children and adolescents. *Int J Mol Sci.* 2013;14(11):21819–21832. doi:10.3390/ijms141121819

16. Chau K, Elefteriades JA. Ascending thoracic aortic aneurysms protect against myocardial infarctions. *Int J Angiol.* 2014;23(3):177–82. doi:10.1055/s-0034–1382288

17. Apostolova N, Victor MV. Molecular Strategies for Targeting Antioxidants to Mitochondria: Therapeutic Implications. *Antioxid Redox Signal.* 2015; M22(8):686–729. doi:10.1089/ars.2014.5952

Информация об авторах

Гаврилюк Наталья Дмитриевна — очный аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по специальности «Кардиология», научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник группы протеомики Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая лабораторией биохимического мониторинга отдела биохимии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Дружкова Татьяна Александровна — аспирант по специальности «Кардиология» научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иртюга Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы протеомики Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель отдела биохимии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Алексеевская Елизавета Сергеевна — младший научный сотрудник группы протеомики Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, научный сотрудник отдела биохимии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Жидулева Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Natalia D. Gavriiliuk, MD, PhD student, Research Laboratory of Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher. Proteomic Team, the Institute of Molecular Biology

and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Head, Biochemistry Monitoring Laboratory, Department of Biochemistry, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Tatiana A. Druzhkova, MD, PhD Student, Research Laboratory of Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Olga B. Irtyuga, MD, PhD, Leading Researcher, Research Laboratory of Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Proteomic Team, the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Head, Department of Biochemistry, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elizaveta S. Alekseevskaya, Junior Researcher, Proteomic Team, the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Researcher, Department of Biochemistry, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Ekaterina V. Zhiduleva, Junior Researcher, Research Laboratory of Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor, Intermediate Level Therapy Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.