

УДК 616.12-008.331.1:577.112.380:[616.127.2-072

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАРАМЕТРОВ ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Никитина О.Е., Наумов А.В., Дорошенко Е.М., Снежицкий В.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Изучены особенности изменения концентрации серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови в зависимости от выраженности гипертрофии миокарда и типов геометрии левого желудочка по данным эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией. Установлены закономерности изменений концентрации цистеина, глутатиона и цистеинилглицина при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническое сердце, гипертрофия левого желудочка, эхокардиография, гомоцистеин, цистеин, глутатион, цистеинилглицин.

Введение

По данным ВОЗ, артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости в мире [3, 17]. Распространённость АГ составляет 20-30%, к тому же наблюдается прогрессивный рост смертности от основных ее осложнений – ишемической болезни сердца и инсульта [3]. Известно, что мощным самостоятельным фактором риска кардиоваскулярных осложнений и смерти при АГ является ремоделирование сердца и сосудов [3, 22], развитие которого определяют повышение артериального давления (АД), генетические факторы, симпатическая нервная система, нейрогуморальные стимулы и биохимические факторы [10, 14, 22]. Значительную роль в патогенезе структурных и функциональных нарушений в сердце играет окислительный стресс [18]. Уже на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума взаимодействие генетических, гуморальных и механических стимулов приводит к трансформации функциональных изменений в сердце в структурные (развитие и увеличение степени гипертрофии миокарда, изменение направления гипертрофии и типа ремоделирования левого желудочка (ЛЖ)). Прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ приводит к гипоксии миокарда, высвобождению факторов роста и ассоциируется с повышенным окислительным стрессом [6]. Это в свою очередь может способствовать потенцированию процессов структурной перестройки миокарда: пролиферации кардиомиоцитов, и в последующем – их апоптозу и интерстициальному фиброзу [6, 22]. Таким образом, каждый этап сердечно-сосудистого континуума при АГ характеризуется определенными структурно-геометрическими и функциональными изменениями, которые находятся в тесной взаимосвязи и взаимозависимости с биохимическими показателями.

Учитывая особое значение окислительного стресса в развитии и прогрессировании гипертрофии и ремоделирования миокарда, в настоящее время ведется активный поиск диагностических показателей – маркеров окислительного стресса и факторов риска развития патоморфологических изменений сердечно-сосудистой системы [10, 18].

Например, одним из таких независимых факторов является гомоцистеин (Нсу), повышение уровня которого связывают с риском развития атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоземболии и АГ [15, 18, 21]. Гипергомоцистеинемия способствует нарастанию окислительного стресса, ведущего к преобразованию

артериальных сосудов, снижению плотности капилляров ткани миокарда, хронической гипоксии миокарда, апоптозу кардиомиоцитов и развитию интерстициального фиброза [13, 21]. Это усугубляет изменения в миокарде, является дополнительным мощным стимулом гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), электрической нестабильности миокарда и аритмий [15, 18]. И приводит к прогрессированию структурного, функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда [15, 18].

Эпидемиологические работы выявили прямую корреляцию уровня Нсу плазмы крови и уровня АД [21]. Поэтому высокий уровень Нсу представляется значимым фактором риска развития гипертензии и может быть использован в мониторинге и скрининге АГ в популяции [8, 9, 10, 12].

Кроме того, превращение Нсу в организме приводит к образованию комплекса биологически активных молекул (α -кетобутират, цистеин, глутатион, таурин, эндогенный сероводород и др.), которые также могут принимать участие в развитии окислительного стресса [21]. Так как ~75% Нсу клетки метаболизируются по пути транссульфурирования, состояние гипергомоцистеинемии является показателем нарушения превращения Нсу в цистеин (Cys) и, соответственно, глутатион (GSH) и его производные метаболиты (цистеинилглицин (CysGly)) [21]. Поэтому определение уровня серосодержащих соединений в крови представляет интерес для исследователей, занимающихся проблемой роли антиоксидантной защиты при АГ. Известно, что наиболее важным антиоксидантом в клетке является GSH (концентрация 10-15 мМ), который «защищает» клетку от свободных радикалов и определяет редокс-статус внутриклеточной среды. В эксперименте уменьшение концентрации GSH приводило к индукции окислительного стресса и к заметному повышению АД [21].

Физиологическое значение Cys заключается в увеличении антиоксидантного потенциала, нейтрализации активных форм кислорода, улучшении биодоступности оксида азота, модуляции вазоактивных молекул, таких как ангиотензин II и эндогенный сероводород; снижении конечных продуктов гликозилирования белков и резистентности к инсулину [7, 14]. В некоторых работах Cys в виде N-ацетилцистеина (NAC) использовался в качестве лекарственного средства при АГ [21]. Применение NAC – экзогенного источника Cys – приводило к увеличению концентрации GSH в клетках ткани аорты, снижению окислительного стресса и повышению

антиоксидантного потенциала, уменьшению уровня диеновых конъюгатов (критерий окислительного стресса) в ткани ЛЖ и почек [11, 14]. В эксперименте установлено, что NAC способствует снижению АД, действуя непосредственно как антиоксидант, либо как предшественник GSH [14]. По данным литературы, применение NAC при АГ оказывает влияние на развитие патологических структурных и функциональных изменений в миокарде: препятствует гипертрофии миокарда ЛЖ, накоплению коллагена, экспрессии индуцибельной NO-синтазы (активирует процессы апоптоза и воспаления) [4].

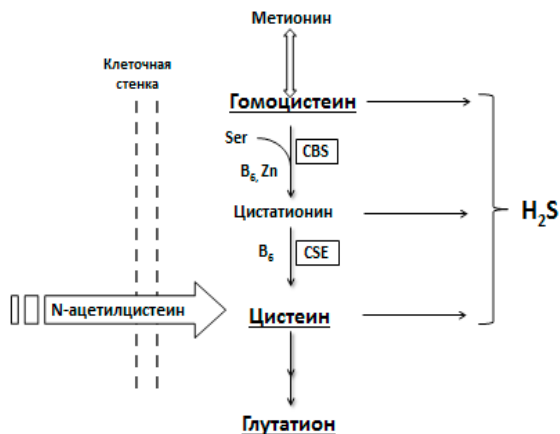


Рисунок 1. – Схема метаболизма гомоцистеина (из монографии Наумова А.В., 2013, с изменениями)

Учитывая роль биохимических факторов в регуляции окислительно-восстановительных процессов и значение оксидантного стресса в патогенезе АГ, интерес представляет оценка изменений концентрации серосодержащих аминокислот и их производных в крови с учетом особенностей структурно-геометрических изменений в миокарде.

Целью настоящего исследования было изучить особенности спектра серосодержащих аминокислот и их производных у пациентов с АГ и оценить возможность их использования в качестве диагностических тестов для выявления эссенциальной гипертензии и уровня развития осложнений по степени гипертрофии миокарда левого желудочка.

Материал и методы

Обследованы 66 пациентов кардиологического профиля (мужчин – 44, женщин – 22, средний возраст 40,3 (21,0/55,0) лет) из числа госпитализированных в УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое согласие на участие в нем. Группу контроля составили 176 здоровых добровольцев.

Критерии исключения из исследования – наличие заболеваний, влияющих на структурные показатели сердца (клапанные пороки сердца, кардиомиопатии и др.), сопутствующей ишемической болезни сердца, изменений ЭКГ, затрудняющих диагностику ГЛЖ (нарушения проводимости, феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта и др.), прием мультивитаминных и антиоксидантных препаратов в течение трех предшествующих месяцев.

Всем пациентам проводили общеклиническое, ЭКГ и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования. Диагноз АГ, стратификация риска и определение степени АГ устанавливались в соответствии с рекоменда-

циями Белорусского научного общества кардиологов (2010 г.), Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013 г.), Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (2010 г.) [3, 16, 17].

ЭхоКГ исследование выполнялось на аппарате Acuson X300 в М-режиме по стандартному протоколу. Используя данные ЭхоКГ, рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R. Devereux [1]:

$$ММЛЖ Ренн = 1,04 \times [(МЖП + 3СЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6,$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка.

Определяли индекс ММЛЖ (иММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитанной по формуле DuBois. Рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ по формуле [1, 3, 5]:

$$ОТС = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР,$$

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в конце диастолы, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка [1, 5].

Определяли тип ремоделирования ЛЖ на основании значений иММЛЖ и ОТС (классификация Сапау): 1) нормальная геометрия ЛЖ, 2) концентрическое ремоделирование (КР) – $ОТС \geq 0,42$ при нормальном иММЛЖ, 3) концентрическая гипертрофия (КГ) – увеличение иММЛЖ при $ОТС \geq 0,42$, 4) эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) – увеличение иММЛЖ при $ОТС < 0,42$ [1, 3].

Согласно критерию иММЛЖ, по данным ЭхоКГ пациенты были разделены на две подгруппы: «без» ГЛЖ (n=24) и «с» ГЛЖ (n=42). Для диагностики ГЛЖ использовались значения иММЛЖ более 95 г/м² у женщин и 115 г/м² у мужчин [3].

Согласно типам ремоделирования, по данным ЭхоКГ пациенты были разделены на подгруппы: нормальная геометрия ЛЖ (n=7), концентрическое ремоделирование (n=17), концентрическая ГЛЖ (n=27), эксцентрическая ГЛЖ (n=15).

Кровь собирали в одноразовые вакуумные пробирки, содержащие 10% раствор Na₂EDTA, и центрифугировали для получения плазмы 15 мин. при 3000 g. Пробы хранили при температуре -20°C до момента одновременного определения серии.

Для определений свободных серосодержащих аминокислот и их дериватов использовали хроматограф Agilent 1100. Метод основан на предколоночной дериватизации SH-содержащих соединений (цистеина, гомоцистеина, цистеинилглицина и глутатиона) с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом (SBD-F) с последующим разделением полученных производных обращенно-фазной ВЭЖХ с изократическим элюированием, в качестве внутреннего стандарта – N-ацетилцистеин. Для восстановления тиолов из дисульфидов и высвобождения связанных с белками тиолов использовали трис-(карбокситетил)фосфин гидрохлорид (ТСЕР) [19, 21].

Пробы плазмы крови смешивали с 0,5 ммоль/л раствором N-ацетилцистеина и раствором ТСЕР (100 мг/мл), оставляли при комнатной температуре на 30 мин., осаждали белки добавлением 10% раствора ТХУ и центрифугировали при 4°C 15 мин. при 16 000 g.

В микропробирку на 200 мкл, содержащую 2 мкл 1,55 М NaOH, 12,5 мкл 0,125 М Na-боратного буфера, содержащего 200 мг/л ЭДТА, pH 9,5, и 5 мкл раствора SBD-F (1 мг/мл) в таком же буфере, вносили 10 мкл супернатанта и инкубировали 1 час при 60°C. В хроматографическую систему вводили 10 мкл реакционной смеси [19, 21].

Колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1x150 мм. Подвижная фаза: 0,05 М NaH₂PO₄, 8,5 мМ CH₃COOH, pH 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 1,8% ацетонитрила. Скорость потока 0,2 мл/мин, температура колонки 25°C. Детектирование по флуоресценции, 379/510 нм [19, 21].

Калибровка системы: смесь растворов цистеина, гомоцистеина и глутатиона по 10-100 мкмоль/л каждого в 0,1 М хлорной кислоты обрабатывают как пробы плазмы крови. Обработка хроматограмм по методу внутреннего стандарта [19, 21]. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч. Тридистиллированную воду для подвижных фаз пропускали через патрон «Norganic» (Millipore, США), подвижные фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм [19, 21].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 7.

Результаты и обсуждение

В рамках настоящего исследования у пациентов с АГ изучали изменения концентрации серосодержащих аминокислот и их производных (Hcy, Cys, CysGly, GSH) в плазме крови.

Оценивали особенности содержания серосодержащих аминокислот и их производных в крови пациентов с АГ в подгруппах «без» и «с» ГЛЖ по данным ЭхоКГ (по критерию иММЛЖ); в подгруппах в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. Концентрации биохимических показателей у пациентов с АГ сравнивали с группой контроля.

Выявлены статистически достоверные ($p < 0,05$) изменения концентрации в плазме крови Cys, CysGly и GSH в группе пациентов с АГ в сравнении с группой контроля (таблица 1).

Концентрация Cys была достоверно ниже в группе АГ (104 (74,1/136) мкмоль/л в сравнении с группой контроля (231 (189/272) мкмоль/л, $p < 0,05$).

Концентрация CysGly была статистически достоверно выше в группе пациентов с АГ (80,6 (63,39/97,2) мкмоль/л, чем в контрольной группе (38,3 (28,7/56,3) мкмоль/л, $p < 0,05$).

Концентрация GSH в плазме крови была достоверно выше в группе пациентов с АГ (5,39 (3,841/7,20) мкмоль/л в сравнении с группой контроля (3,23 (2,37/4,46) мкмоль/л, $p < 0,05$).

Таблица 1. – Средняя концентрация серосодержащих аминокислот и их производных в сыворотке крови обследованных пациентов

	Контроль n=176	АГ n=66
Cys	231 (189/272)	104 (74,1/136)*
Hcy	7,12 (6,03/8,72)	7,70 (5,338/10,45)
CysGly	38,3 (28,7/56,3)	80,6 (63,39/97,2)*
GSH	3,23 (2,37/4,46)	5,39 (3,841/7,20)*

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Манна-Уитни);

АГ – артериальная гипертензия, Cys – цистеин, Hcy – гомоцистеин, CysGly – цистеинилглицин, GSH – глутатион

Известно, что повышение уровня Hcy в плазме широко распространено среди населения в целом: от 5-20% в общей популяции до 30-60% у пациентов с симптомами сосудистых заболеваний [10, 21, 24]. В нашем исследовании статистически достоверных различий концентрации Hcy в плазме крови у пациентов с АГ и в контрольной группе не выявлено (7,70 (5,338/10,45) мкмоль/л и 7,12 (6,03/8,72) мкмоль/л, соответственно), $p > 0,05$. Однако установлены статистически достоверные изменения концентрации серосодержащих аминокислот, метаболизм которых неразрывно связан с Hcy. Так, концентрация Cys (рисунок 2) в плазме крови пациентов с АГ (104 (74,1/136) мкмоль/л) была достоверно ниже, чем в группе контроля (231 (189/272) мкмоль/л), $p < 0,05$. Возможно, снижение концентрации Cys в крови пациентов с АГ может рассматриваться как критерий риска развития патологических изменений в миокарде и маркер сердечного ремоделирования.

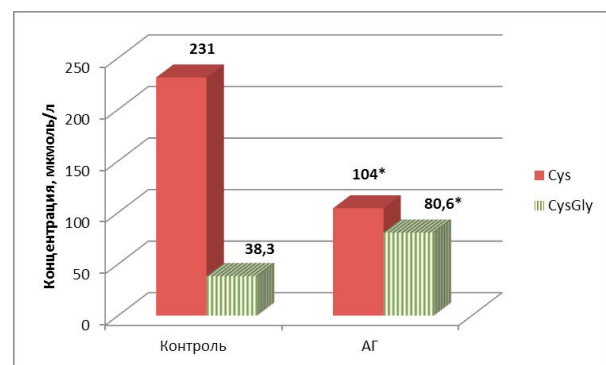


Рисунок 2. – Изменение уровня серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Манна-Уитни);

Cys – цистеин, CysGly – цистеинилглицин

Концентрация CysGly (рис. 2) была статистически достоверно выше в группе пациентов с АГ (80,6 (63,39/97,2) мкмоль/л), чем в контрольной группе (38,3 (28,7/56,3) мкмоль/л), $p < 0,05$.

Концентрация GSH (рис. 3) была достоверно выше в группе пациентов с АГ (5,39 (3,841/7,20) мкмоль/л) в сравнении с группой контроля (3,23 (2,37/4,46) мкмоль/л), $p < 0,05$. Неуклонное прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ сопровождается развитием необратимых изменений в клетках миокарда и сосудистой стенки. Вообще, появление GSH в крови (в норме его концентрация в крови в тысячу раз меньше, чем в клетке) свидетельствует, скорее всего, о нарушении целостности клеток, что связано с ростом апоптозов при прогрессировании патологического процесса при АГ. Возможно, найденный нами высокий уровень GSH в плазме крови является показателем апоптоза клеток, своеобразным маркером патологического сердечно-сосудистого ремоделирования при АГ.

В развитии структурно-геометрического ремоделирования миокарда при АГ выделяют этапы (стадии), которым соответствуют определенные количественные параметры: толщина стенок, ММЛЖ, величина конечного диастолического размера ЛЖ и т.д., верифицируемые посредством различных диагностических методов (ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография и т. д.). В предыдущих работах описана взаимосвязь и взаимозави-

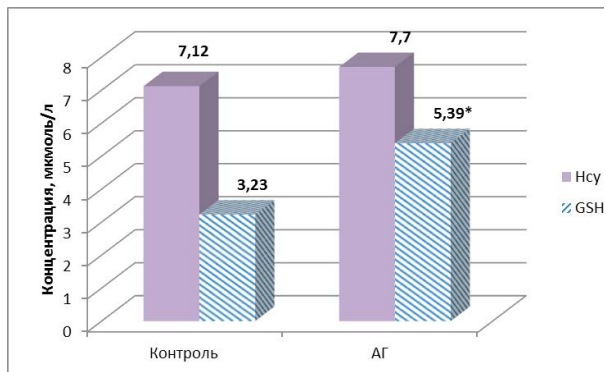


Рисунок 3. – Изменение уровня серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Манна-Уитни), Hcy – гомоцистеин, GSH – глутатион

симость ЭхоКГ и ЭКГ параметров гипертрофии и ремоделирования ЛЖ, доказана возможность диагностики этапов развития ГЛЖ методом ЭКГ [23].

Сопоставление полученных нами изменений биохимических показателей (серосодержащих кислот и их производных) с ЭхоКГ параметрами структурного ремоделирования при АГ показало наличие определенной их взаимосвязи. Оказалось, что при разделении пациентов на подгруппы «без» и «с» ГЛЖ по данным ЭхоКГ (критерий иММЛЖ) характер измененной концентрации серосодержащих кислот и их производных напоминал таковой в общей группе пациентов с АГ (таблица 2).

Таблица 2. – Средняя концентрация серосодержащих аминокислот и их производных в сыворотке крови обследованных пациентов в подгруппах «без» и «с» признаками гипертрофии левого желудочка

	Контроль n=176	Группа «без» ГЛЖ n=24	Группа «с» ГЛЖ n=42
Cys	231 (189/272)	94 (73/109)*	119 (76,9/150)*
Hcy	7,12 (6,03/8,72)	6,95 (4,95/8,2)	8,54 (5,781/11,07)
CysGly	38,3 (28,7/56,3)	75,3 (62,1/94)*	83,2 (64,74/97,2)*
GSH	3,23 (2,37/4,46)	4,47 (3,67/6,0)*	6,48 (4,321/7,35)*

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Краскела-Уоллиса);

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, Cys – цистеин, Hcy – гомоцистеин, CysGly – цистеинилглицин, GSH – глутатион

Уровень Cys в плазме крови пациентов в подгруппах «без» и «с» ГЛЖ был статистически достоверно ниже (94 (73/109) мкмоль/л и 119 (77/150) мкмоль/л, соответственно) в сравнении с группой контроля (231 (189/272) мкмоль/л), $p < 0,05$.

Отмечалось статистически достоверное увеличение концентрации CysGly в крови пациентов и в подгруппе «без» ГЛЖ (75,3 (62,1/94) мкмоль/л), и «с» признаками ГЛЖ (83,2 (64,74/97,2) мкмоль/л) в сравнении с контрольной группой (38,3 (28,7/56,3) мкмоль/л), $p < 0,05$.

Уровень GSH был статистически достоверно выше в подгруппах пациентов «без» ГЛЖ (4,47 (3,67/6,0) мкмоль/л) и «с» ГЛЖ (6,48 (4,321/7,35) мкмоль/л) в сравнении с группой контроля (3,23 (2,37/4,46) мкмоль/л), $p < 0,05$.

Как и в случае с АГ, к сожалению, не выявлено достоверных изменений концентрации Hcy в плазме крови у пациентов в изучаемых группах, $p > 0,05$.

Тип ремоделирования ЛЖ также оказывал влияние на концентрацию серосодержащих аминокислот и их производных в крови пациентов с АГ (таблица 3).

Концентрация Cys в плазме крови была достоверно ниже во всех изучаемых подгруппах при сравнении их с контрольной группой, $p < 0,05$.

Концентрация CysGly в плазме крови достоверно выше во всех изучаемых подгруппах в сравнении с контролем, $p < 0,05$.

Уровень GSH статистически достоверно выше в группах пациентов с концентрической ГЛЖ (5,73 (3,805/7,04) мкмоль/л) и эксцентрической ГЛЖ (7,35 (4,467/10,14) мкмоль/л) в сравнении с группой контроля (3,23 (2,37/4,46) мкмоль/л), $p < 0,05$.

Таблица 3. – Средняя концентрация серосодержащих аминокислот и их производных в сыворотке крови у обследованных пациентов в подгруппах в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

	Контроль n=176	КР n=17	КГЛЖ n=27	Нормальная геометрия ЛЖ, n=7	ЭГЛЖ n=15
Cys	231 (189/272)	94 (83/108)*	119 (77,0/158)*	74 (71/126)*	118 (62,2/141)*
Hcy	7,12 (6,03/8,72)	7,09 (4,80/8,5)	8,98 (6,270/10,81)	5,84 (5,09/7,7)	8,05 (4,703/11,11)
CysGly	38,3 (28,7/56,3)	75,3 (60,8/83)*	83,2 (68,58/102,2)*	98,0 (63,4/109)*	83,2 (48,81/97,2)*
GSH	3,23 (2,37/4,46)	4,56 (3,84/5,8)	5,73 (3,805/7,04)*	4,21 (3,45/7,3)	7,35 (4,467/10,14)*

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Краскела-Уоллиса);

КР – концентрическое ремоделирование, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, Cys – цистеин, Hcy – гомоцистеин, CysGly – цистеинилглицин, GSH – глутатион

Таким образом, на концентрацию серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови обследованных пациентов оказывали влияние факт наличия у них АГ, тип ремоделирования ЛЖ, выраженность ГЛЖ по данным ЭхоКГ. Характерно, что полученные данные о взаимосвязи ЭхоКГ и биохимических показателей вполне могут быть диагностическими критериями наличия/отсутствия ГЛЖ при АГ.

Установлен ряд особенностей уровня серосодержащих аминокислот и их производных у пациентов с АГ.

Наблюдался однотипный характер изменения концентрации Cys в крови пациентов с АГ как при анализе в общей группе, так и при разделении на подгруппы (согласно методологии исследования).

Уровень Cys в плазме крови пациентов с АГ в общей когорте снижался в 2,2 раза по сравнению с контрольной, $p < 0,05$.

В подгруппах в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ концентрация Cys была статистически достоверно ниже при сравнении их с контролем (рисунок 4):

- в группе с нормальной геометрией ЛЖ содержание Cys было в 3,3 раза ниже в сравнении с группой контроля;

- в группе с концентрическим ремоделированием ЛЖ концентрация Cys была ниже в 2,5 раза в сравнении с контролем;

- в группе концентрической ГЛЖ и группе эксцентрической ГЛЖ – в 2 раза ниже, чем в группе контроля, $p < 0,05$.

При разделении пациентов на подгруппы «без» и «с» признаками ГЛЖ по критерию иММЛЖ согласно ЭхоКГ также получена взаимосвязь изменения ЭхоКГ параметров и биохимических показателей. Так, концентрация Cys в группе «без» ГЛЖ была ниже в 2,5 раза в сравнении с контролем, тогда как концентрация Cys в группе «с» ГЛЖ была меньше лишь в 2 раза в сравнении с контролем, $p < 0,05$.

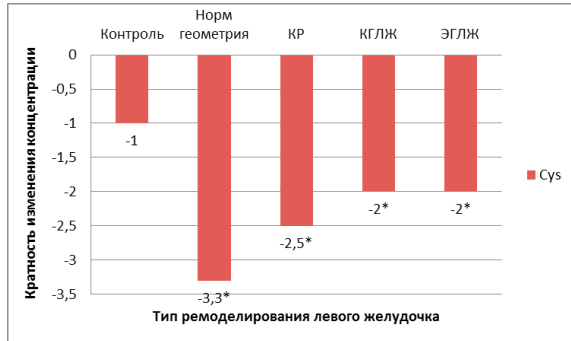


Рисунок 4. – Изменение концентрации цистеина в плазме крови в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Краскела-Уоллиса);

КР – концентрическое ремоделирование, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, Cys – цистеин

Установлена определённая закономерность изменения концентрации GSH в плазме крови пациентов с АГ. Так в общей когорте пациентов наблюдалось достоверное увеличение его концентрации в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Изменения зависели и от типа ремоделирования ЛЖ (рис. 5). Выявлено статистически достоверное увеличение концентрации GSH: в 1,8 раза – в группе концентрической ГЛЖ и в 2,3 раза – в группе эксцентрической ГЛЖ в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$.

В подгруппах «без» и «с» признаками ГЛЖ по данным ЭхоКГ (критерий иММЛЖ) также выявлено статистически достоверное увеличение концентрации GSH: в 1,4 раза – в группе «без» ГЛЖ, и в 2 раза – в группе «с» ГЛЖ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.



Рисунок 5. – Изменение концентрации глутатиона в плазме крови в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Краскела-Уоллиса);

КР – концентрическое ремоделирование, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, GSH – глутатион

А вот изменения концентрации CysGly при АГ также имело свои особенности. Его повышенный уровень был равновелико больше при АГ и не зависел от выраженности патоморфологических изменений миокарда.

При развитии АГ отмечено достоверное увеличение (в 2 раза) концентрации CysGly. Важным является то, что уровень содержания CysGly в крови пациентов с АГ оставался стабильно повышенным и при прогрессировании патологического процесса в сердце (по данным ЭхоКГ). Не было найдено различий по уровню концентрации CysGly как между подгруппами «без» и «с» ГЛЖ, так и в подгруппах в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. В крови пациентов с АГ в подгруппах «без» и «с» признаками ГЛЖ уровень CysGly достоверно отличался от контрольной группы: концентрация CysGly в группе «без» ГЛЖ была в 2 раза, в группе «с» ГЛЖ в 2,2 раза выше в сравнении с контролем, $p < 0,05$. В подгруппах в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ концентрация CysGly также была статистически достоверно выше при сравнении их с контролем (рисунок 6).

Стабильно высокий уровень CysGly при АГ позволяет предполагать, что это независимый фактор развития АГ, который никоим образом не связан с динамикой патологических процессов при АГ. Этот факт был получен впервые в нашем исследовании и требует дальнейшего изучения.



Рисунок 6. – Изменение концентрации цистеинилглицина в плазме крови в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка

Примечание: * – $P < 0,05$ по отношению к контролю (тест Краскела-Уоллиса);

КР – концентрическое ремоделирование, КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, CysGly – цистеинилглицин

Уменьшение концентрации Cys в крови пациентов с АГ (значительное на начальных этапах развития ГЛЖ, что соответствует, как правило, ранним стадиям АГ) является отражением биохимических процессов окислительного стресса и в свою очередь способствует усугублению патоморфологических нарушений, клинически проявляющихся развитием ГЛЖ.

Увеличение концентрации GSH, который в норме в крови определяется только в следовых концентрациях, диагностируется на более поздних этапах сердечно-сосудистого континуума при АГ, является, вероятно, следствием апоптоза клеток миокарда (гибели кардиомиоцитов). Возможно, увеличение концентрации GSH может служить критерием прогрессирования процессов гипертрофии, ремоделирования и фактором риска развития сердечной недостаточности.

Оценка содержания серосодержащих аминокислот и их производных в нашем исследовании установила их достоверные изменения при АГ. Полученные

результаты позволяют предположить, что они (за исключением CysGly) являются маркерами стадийности развития патологических структурных изменений миокарда при АГ на разных этапах ремоделирования ЛЖ.

Выводы

Выявлена статистически достоверная взаимосвязь изменений уровня серосодержащих аминокислот и их производных (Hcy, Cys, GSH, CysGly) в сопоставлении с параметрами ЭхоКГ при гипертрофии и ремоделировании миокарда у пациентов с АГ, что может служить дополнительным диагностическим критерием стадий развития ГЛЖ при АГ.

Литература

1. ASE/ACC/AHA/EAE/ESC Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang [et al.]. - Eur J Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108. - [Electronic resource] - Mode of access <http://www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3317#chamber>. - Date of access: 08.07.2007.
2. Canau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Canau [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550-1558.
3. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 31. - P. 1281-1357.
4. Garcia, J. A. S-nitroso-N-acetylcysteine prevents myocardial alterations in hypercholesterolemic LDL receptor knockout mice by antiinflammatory action / J. A. Garcia [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. - 2008. - Vol. 51. - № 1. - P. 78-85. doi: 10.1097/FJC.0b013e31815c39d4.
5. Lang, R. M. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang. [et al.] // Eur J Echocardiogr. - 2006. Vol. 7. - P. 79-108.
6. Li J. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure / J. Li [et al.]. - Hypertension. - 2002. - Vol. 40. - P. 477-484. - [Electronic resource] - Mode of access <http://hyper.ahajournals.org/content/40/4/477>. - Date of access: 12.11.2014.
7. Martina, V. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes / V. Martina [et al.] // Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31. - № 5. - P. 940-944.
8. Mesia, M. Suresh C. Tyagi // Mechanisms of Cardiovascular Remodeling in Hyperhomocysteinemia / M. Mesia, C. Suresh // Antioxid Redox Signal. - 2011. - Vol. 15. - №7. - P. 1927-1943.
9. Naumov, A. Hyperhomocysteinemia - an important factor in the formation of metabolic syndrome and hypertension / A. Naumov [et al.] // Acta Biochimica Polonica. - 2013. - Vol. 20. - № 1. - P. 24.
10. Navumav, A. V. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction / A. V. Navumav, P. A. Matveenko, E. M. Doroshenko, V. A. Snezhitskiy // Acta Biochimica Polonica. - 2009. - Vol. 56. - Suppl.3. - P. 198.
11. Pechanova, O. Effect of chronic N-acetylcysteine treatment on the development of spontaneous hypertension / O. Pechanova [et al.] // Clin Sci. - 2006. - Vol. 110. - P. 235-242.
12. Sengwayo, D. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity / D. Sengwayo [et al.] // Cardiovascular Journal of Africa. - 2013. - Vol 24. - Iss. 7. - P. 265-269.
13. Sundström, J. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study / J. Sundstrom [et al.] // European Heart Journal. - 2004. - Vol.

Уровень CysGly в плазме крови является независимым маркером артериальной гипертензии, не связанным с выраженностью патологического процесса в миокарде. Определение концентрации CysGly в крови может использоваться для целей скрининга АГ в популяции.

Оценку уровня содержания серосодержащих аминокислот и их производных можно использовать в качестве тестов мониторинга стадийности патологических структурно-геометрических изменений и скрининга АГ.

Literatura

1. ASE/ACC/AHA/EAE/ESC Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang [et al.]. - Eur J Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108. - [Electronic resource] - Mode of access <http://www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3317#chamber>. - Date of access: 08.07.2007.
2. Canau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Canau [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550-1558.
3. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 31. - P. 1281-1357.
4. Garcia, J. A. S-nitroso-N-acetylcysteine prevents myocardial alterations in hypercholesterolemic LDL receptor knockout mice by antiinflammatory action / J. A. Garcia [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. - 2008. - Vol. 51. - № 1. - P. 78-85. doi: 10.1097/FJC.0b013e31815c39d4.
5. Lang, R. M. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang. [et al.] // Eur J Echocardiogr. - 2006. Vol. 7. - P. 79-108.
6. Li J. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure / J. Li [et al.]. - Hypertension. - 2002. - Vol. 40. - P. 477-484. - [Electronic resource] - Mode of access <http://hyper.ahajournals.org/content/40/4/477>. - Date of access: 12.11.2014.
7. Martina, V. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes / V. Martina [et al.] // Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31. - № 5. - P. 940-944.
8. Mesia, M. Suresh C. Tyagi // Mechanisms of Cardiovascular Remodeling in Hyperhomocysteinemia / M. Mesia, C. Suresh // Antioxid Redox Signal. - 2011. - Vol. 15. - №7. - P. 1927-1943.
9. Naumov, A. Hyperhomocysteinemia - an important factor in the formation of metabolic syndrome and hypertension / A. Naumov [et al.] // Acta Biochimica Polonica. - 2013. - Vol. 20. - № 1. - P. 24.
10. Navumav, A. V. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction / A. V. Navumav, P. A. Matveenko, E. M. Doroshenko, V. A. Snezhitskiy // Acta Biochimica Polonica. - 2009. - Vol. 56. - Suppl.3. - P. 198.
11. Pechanova, O. Effect of chronic N-acetylcysteine treatment on the development of spontaneous hypertension / O. Pechanova [et al.] // Clin Sci. - 2006. - Vol. 110. - P. 235-242.
12. Sengwayo, D. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity / D. Sengwayo [et al.] // Cardiovascular Journal of Africa. - 2013. - Vol 24. - Iss. 7. - P. 265-269.
13. Sundström, J. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study

25. – P. 523–530.

14. Vasdev, S. The antihypertensive effect of cysteine / S. Vasdev, P. Singal, V. Gill // *Int J Angiol.* – 2009. – Vol. 18. – №1. – P. 7-21.

15. Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и биохимические особенности: монография / В. А. Снежицкий [и др.]; под ред. В. А. Снежицкого. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – 216 с.

16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов / Системные гиперт. – 2010. – №3. – С.5-26.

17. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии: Национальные рекомендации / Мрочек А. Г. [и др.]. – Минск, 2010. – 52 с.

18. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В. А. Снежицкий [и др.]; под общ. ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 292 с.

19. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологической жидкостей / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // *Аналитика РБ* – 2010: тез. Докл. Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием, Минск, 14-15 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 138.

20. Наумов, А. В. Гомоцистеин – важный диагностический и прогностический фактор / А. В. Наумов [и др.] // *Патогенез социально значимых заболеваний человека: сб.* / БГМУ. – Минск, 2010. – С. 33–36.

21. Наумов, А. В. Гомоцистеин: монография / А. В. Наумов. – Гродно, 2013. – 303 с.

22. Никитина, О. Е. Гипертоническая болезнь сердца // *Журнал Гродненского гос. мед. ун-та.* – 2007. – №1. – С. 15-21.

23. Никитина, О. Е. Особенности изменений электрокардиограммы у больных артериальной гипертензией в зависимости от типов ремоделирования левого желудочка / О. Е. Никитина // *Мед. панорама.* – 2009. – № 9. – С. 90-96.

24. Плоцкий, А. Р. Возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин / А. Р. Плоцкий, Т. Ю. Егорова, А. В. Наумов // *Журнал Гродненского гос. мед. ун-та.* – 2009. – №1. – С. 56–59.

/ J. Sundstrom [et al.] // *European Heart Journal.* – 2004. – Vol. 25. – P. 523–530.

14. Vasdev, S. The antihypertensive effect of cysteine / S. Vasdev, P. Singal, V. Gill // *Int J Angiol.* – 2009. – Vol. 18. – №1. – R. 7-21.

15. Aritmii u pacientov s xronicheskoj serdechnoj nedostatochnostyu: klinicheskie i bioximicheskie osobennosti: monografiya / V. A. Snezhickij [i dr.]; pod red. V. A. Snezhickogo. – Grodno: GrGMU, 2014. – 216 s.

16. Diagnostika i lechenie arterialnoj gipertenzii. Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterialnoj gipertonii i Vserossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov / Sistemnye gipert. – 2010. – №3. – S.5-26.

17. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterialnoj gipertenzii: Nacionalnye rekomendacii / Mrochek A. G. [i dr.]. – Minsk, 2010. – 52 s.

18. Klinicheskie aspekty gipergomocisteinemii: monografiya / V. A. Snezhickij [i dr.]; pod obshh. red. V. A. Snezhickogo, V. M. Pyrochkina. – Grodno: GrGMU, 2011. – 292 s.

19. Naumov, A. V. Opredelenie gomocisteina metodom VEZhX s predkolonochnoj derivatizaciej v mikroobyomax biologicheskoi zhidkosti / A. V. Naumov, E. M. Doroshenko // *Analitika RB* – 2010: tez. Dokl. Respublikanskoi nauchnoi konferencii po analiticheskoi khimii s mezhdunarodnym uchastiem, Minsk, 14-15 maya 2010 g. – Minsk, 2010. – S. 138.

20. Naumov, A. V. Gomocistein – vazhnyj diagnosticheskij i prognosticheskij faktor / A. V. Naumov [i dr.] // *Patogenez socialno znachimyx zabolevanij cheloveka: sb.* / BGMU. – Minsk, 2010. – S. 33–36.

21. Naumov, A. V. Gomocistein: monografiya / A. V. Naumov. – Grodno, 2013. – 303 s.

22. Nikitina, O. E. Gipertonicheskaya bolezn serdca // *Zhurnal Grodnenskogo gos. med. un-ta.* – 2007. – №1. – С. 15-21.

23. Nikitina, O. E. Osobennosti izmenenij elektrokardiogrammy u bolnyx arterialnoj gipertenziej v zavisimosti ot tipov remodelirovaniya levogo zheludochka / O. E. Nikitina // *Med. panorama.* – 2009. – № 9. – S. 90-96.

24. Plockij, A. R. Vozmozhnosti prognozirovaniya i diagnostiki vrozhdyonnyx porokov razvitiya ploda na osnove opredeleniya urovnya gomocisteina v plazme krovi beremennyx zhenshin / A. R. Plockij, T. Yu. Egorova, A. V. Naumov // *Zhurnal Grodnenskogo gos. med. un-ta.* – 2009. – №1. – S. 56–59.

THEIR DERIVATIVES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE GEOMETRICAL PARAMETERS OF LEFT VENTRICULAR REMODELING

Nikitsina O. Ye., Naumov A. V., Doroshenko E.M., Snezhitskiy V.A.

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The features of the changes in plasma concentrations of sulfur-containing amino acids and their derivatives depending on the severity of myocardial hypertrophy and left ventricular geometry types as revealed by echocardiography in patients with hypertension were studied. The regularities of changes in the concentration of cysteine, glutathione and cysteinylglycine in arterial hypertension were found.

Key words: hypertension, hypertensive heart, left ventricular hypertrophy, heart remodeling, echocardiography, homocysteine, cysteine, glutathione, cysteinylglycine.

Адрес для корреспонденции: e-mail: drnikitina@tut.by

Поступила 13.01.2015