

УДК 616.12 – 008.313.2 – 074:[577.11.386 577.388.2+577.112.382.2]

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗНАЧЕНИЙ ГОМОЦИСТЕИНА, ПРОЛИНА И ГЛИЦИНА С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

¹Снежицкий В.А., ¹Яцкевич Е.С., ¹Дорошенко Е.М., ¹Смирнов В.Ю., ²Долгошей Т.С.,
²Мадекина Г.А.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», Гродно, Беларусь

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи значений гомоцистеина (Hcy), пролина (Pro) и глицина (Gly) с клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий (ФП). Обследованы 75 пациентов с ФП на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ) без выраженных структурных изменений миокарда. Из них первую группу составили 48 пациентов с пароксизмальной ФП, вторую – 27 пациентов с персистирующей ФП. Третья – контрольная группа, – включала 19 пациентов с ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе. Структурно-функциональное состояние сердца оценивали при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии с использованием расчетных формул, характеризующих структуру и функцию левого предсердия (ЛП). Определяли также содержание в крови Hcy, Pro, гидроксипролина (Hpro) и Gly. Частоту рецидивов ФП оценивали спустя год после госпитализации. Уровень Hcy >11,2 мкмоль/л был взаимосвязан с увеличенным размером ЛП (>40 мм). Его значение >11 мкмоль/л ассоциировано с большей частотой ФП и её рецидивированием. Уровень Pro >97 мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой ФП. Уровень Gly >349 мкмоль/л взаимосвязан с большей давностью ФП, а при уровне Hcy >11 мкмоль/л также и со значительным увеличением частоты ФП.

Выводы: Повышение уровня Hcy у пациентов с ФП >11 мкмоль/л позволяет рассматривать его как прогностический фактор увеличения ЛП и рецидивирования ФП. Взаимосвязь Gly, Hcy, Pro с размером ЛП, частотой и давностью ФП свидетельствует об их влиянии на предсердное ремоделирование, а уровни их значений могут иметь прогностическую значимость в отношении клинического течения ФП.

Ключевые слова: гомоцистеин, глицин, пролин, структурно-функциональное ремоделирование, фибрилляция предсердий, фиброз.

Введение

Этиологические и патофизиологические аспекты возникновения фибрилляции предсердий (ФП) сложны и до конца не изучены. В настоящее время ФП рассматривается как результат сложного взаимодействия различных факторов, таких как электрофизиологические, молекулярно-биологические, генетические изменения, спектр которых варьируется у каждого конкретного пациента и создаёт многообразие патофизиологических вариантов [7].

Две основные теории патогенеза ФП – эктопическая фокусная активность и механизм «re-entrу», для возникновения которого необходимо наличие триггеров и поддерживающего субстрата – давно известны [23], но даже при их отсутствии ФП иногда сохраняется [30]. Это происходит в результате структурного и электрического ремоделирования предсердий, которое характеризуется их дилатацией и сокращением эффективного рефрактерного периода. Кроме того, ФП способствует повышению экспрессии белков экстрацеллюлярного матрикса и активацию фиброза в предсердиях [17]. В результате замедляется проведение в предсердиях, что приводит к электрической изоляции кардиомиоцитов [12]. Изменения экстрацеллюлярного матрикса проявляются увеличением объема миокарда предсердий и накоплением в нём коллагена, что приводит к развитию фиброза. Эти процессы определяются как структурное ремоделирование миокарда при ФП [26].

Anjum Khan и соавт. в своей работе установили, что повышение коллагенообразования и обмена коллагена в предсердиях при сердечной недостаточности связано не со значительными изменениями содержания общего коллагена, а с заметными изменениями и перестройкой коллагеновых волокон в предсердном интерстиции, вместе с их осаждением [29].

Однако более подробного описания также тре-

бует изучение основных биохимических реакций, характеризующих состояние соединительнотканых структур. Не касаясь клеточных звеньев коллагенообразующей и коллагенолитической систем, Кац Я. А и соавт. [3] указывают лишь на теснейшую их взаимосвязь через важный продукт обмена – коллаген, особенностью биосинтеза которого является гидроксилирование пролина (Pro) и лизина (Lys), превращение их в оксипролин (Hpro) и оксализин, причем Hpro является своеобразной меткой коллагена. На биосинтез коллагенового белка в организме человека идёт более 80% Pro, в чём и состоит особая значимость этой аминокислоты. Более трети аминокислотных остатков, которые стабилизируют тройную спираль коллагена по отношению к действию протеаз, приходится на Pro и Hpro [9]. Известно, что синтез Pro в человеческом организме происходит из орнитина. Таким образом, цепочка орнитин-Pro-Hpro составляет биохимическую основу в коллагенообразующей системе организма, нарушения функционирования которой могут приводить к дезорганизации соединительнотканного матрикса сосудов. Важно изучать и другие элементы соединительной ткани – эластиновые волокна. Кроме Pro, в них имеются в значительном количестве глицин (Gly), валин и аланин [10]. Однако эластин метаболически и функционально достаточно инертный субстрат, поэтому попытки к его изучению имеют относительную значимость.

Предсердный фиброз при ФП является результатом сложного взаимодействия не только профибротических сигнальных путей [24]. Активация различных матриксных металлопротеиназ может также оказывать влияние на распад коллагена внеклеточного матрикса [22]. Кроме того, было доказано, что гомоцистеин (Hcy) может регулировать активность металлопротеиназ 2 и 9 [18], что в свою очередь может привести к структурному и электрическому

ремоделированию. За последние годы появилось много данных, указывающих на Нсу как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [19]. Его увеличение концентрации в плазме на 5 мкмоль/л увеличивает риск ССЗ и общей смертности в 1,3-1,7 раза [4].

По данным нашей предыдущей работы [1], у пациентов с ФП уровень общего Нсу не только оказался значимо выше, но и был ассоциирован с частотой и давностью возникновения ФП, причём его уровень в группе с персистирующей формой ФП коррелировал с размером ЛП и содержанием уровня Pго. Уровни значений Pго, Нрго и Gly в группах пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) не различались независимо от наличия или отсутствия ФП в анамнезе, однако при корреляционном анализе была выявлена взаимосвязь между уровнем Pго и Эхо-показателями ЛП в группе с персистирующей формой ФП.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи уровней Нсу, Pго и Gly с клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм ФП, а также их прогностической значимости.

Материалы и методы

75 пациентов с ФП (59 мужчин, 16 женщин) с ИБС и/или АГ без выраженного структурного поражения миокарда были обследованы на базе отделения нарушений ритма УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр»: из них первую группу составили 48 пациентов с пароксизмальной формой ФП (64%), средний возраст 55,5 (50; 63,5) лет, вторую группу – 27 пациентов с персистирующей формой ФП (36%), средний возраст 52,5 (46; 61) лет. С целью сравнительной оценки изучаемых нами показателей сформирована третья, контрольная группа, включавшая 19 пациентов, средний возраст которых составил 56 (49,0; 61,0) лет с разными формами ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе. Пациенты групп 1 и 2 были госпитализированы в стационар по поводу нарушения ритма. Критериями исключения были постоянная форма ФП, тиреотоксикоз, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, острый миокардит, сердечная недостаточность – ФК 2 стадии и выше (по NYHA), сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, некомпенсированные сопутствующие заболевания, беременные. Были исключены и пациенты с заболеваниями, которые приводят к нарушению обмена Нсу и повышению уровня общего плазменного Нсу (В12-дефицитная анемия, лейкозы, почечная недостаточность, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), пациенты, принимавшие препараты, ведущие к повышению уровня общего плазменного Нсу (метотрексат, сульфасалазин, фенитоин, циклоспорин). Кроме того, обследованию не подлежали лица, принимавшие на момент обследования и в течение 6 предыдущих месяцев препараты, снижающие уровень Нсу (витамины B6, B12, фолиевую кислоту).

При поступлении в стационар пациентам группы 1 восстанавливали ритм с помощью фармакологической кардиоверсии с использованием препаратов Ic, II либо III классов. Пациентам группы 2 выполняли электрическую кардиоверсию. Синусовый ритм был восстановлен у всех пациентов, включённых в исследование.

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали после успешной кардиоверсии при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии, используя стандартные позиции на ульт-

развуковой системе «Philips», IE-33 с помощью широкополосного фазированного датчика S5-1 с технологией PureWaveCrystal (монокристалл) с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц. Кроме стандартных Эхо-показателей, изучались показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП: ударный объём, объём, индекс объёма, фракция выброса ЛП для бипланового метода. Расчёт производился по формулам оценки параметров ЛП [13].

Во время курса стационарного лечения в плазме венозной крови определяли также общий Нсу. Забор крови производили натощак в одноразовую вакуумную пробирку с антикоагулянтом в необходимой пропорции, перемешивали и центрифугировали в течение 15 мин. на 3000 оборотах в минуту, отбирали и замораживали при температуре -70°C 1 мл для последующего хранения и одновременного определения серии проб. Для этого использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф (HPLC Agilent 1100, HP, US), содержащий 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Разделение осуществляли на колонке Диасорб 130 C16T, 3x250 мм, 7 мкм. Подвижная фаза: 0,1 М NaH₂PO₄, 17 мМ СН₃СООН, рН 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 3% ацетонитрила. Скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки 30 $^{\circ}\text{C}$. Детектирование осуществлялось по флуоресценции (379/510 нм). Амиотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью трис-(2-карбокситетил)-фосфина (ТСЕП) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-диазол-4-сульфонатом аммония (SBD-F). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетил цистеин (НАС). Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation A10.01 (HP, US) [6].

Параллельно определяли уровень следующих аминокислот и их продуктов обмена, участвующих в процессах коллагенообразования: Gly, Pго, Нрго – также с помощью метода обращеннофазной ВЭЖХ с градиентным элюированием продуктов предколоночной дериватизации аминокислот с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой [2]. Идентификация и количественная оценка полученных значений производилась программой Agilent ChemStation B.04.02.

Данные обрабатывались непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Соответствие распределения количественных данных закону нормального распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данных результаты представлялись в виде среднего и стандартного отклонений. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий между двумя независимыми группами применен непараметрический U-тест Манна-Уитни. Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и χ^2 Пирсона. С помощью анализа

«Обобщённые деревья классификации и регрессии» определяли, как изучаемые нами показатели влияют на другие переменные, их иерархию влияния, тем самым определяя прогностическое значение [15]. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемых группах пациентов не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту, наличию ИБС и АГ, почечной функции (табл. 1).

Таблица 1. – Характеристика исследуемых групп пациентов

Характеристика пациентов	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=19)	p
Возраст, лет	56 (50-64)	53 (46-61)	56 (49-61)	0,72
Пол (м), n (%)	37 (77)	22 (81)	12 (63)	0,91
АГ, n (%)	39 (81)	22 (81)	17 (89)	0,99
ИБС, n (%)	41 (85)	21 (78)	14 (74)	0,49
СКФ, мл/мин/1,73м ²	68 ± 13	66±13	72±18	0,74

У пациентов групп 1 и 2 систолический размер ЛП был достоверно выше, чем в контрольной группе, а в группе с персистирующей ФП такие ЭхоКГ-показатели, как систолический объём, индекс объёма, а также фракция выброса ЛП и ЛЖ, достоверно отличались от таковых как в контрольной группе, так и в группе 1. Известно также, что уровень Hcy плазмы крови был достоверно выше в группах пациентов с ФП, в то время как показатели уровня Pro, Hpro и Gly достоверно не различались у пациентов исследуемых групп, однако имелась тенденция к повышению содержания уровня Gly у пациентов с ФП [1].

Мы использовали анализ «Обобщённые деревья классификации и регрессии» в качестве модели прогнозирования, которая может быть представлена в виде дерева решений [15]. В результате нами установлено, что уровень Hcy >11,2 мкмоль/л ассоциировался с увеличенным размером ЛП (>40 мм) (рис.1).

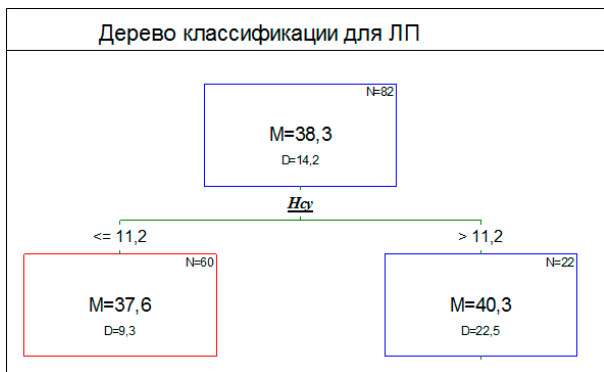


Рисунок 1. – Классификация размера ЛП в зависимости от уровня гомоцистеина

Примечание: (здесь и далее) M – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

Дальнейший анализ выявил прогностическое влияние уровня Hcy (> 11 мкмоль/л) на частоту ФП (рис. 2).

В соответствии с данным значением уровня Hcy (11 мкмоль/л) пациенты исследуемых групп как с ФП, так и без неё (n=94), были разделены на 2 подгруппы. У всех пациентов без ФП уровень Hcy был <11 мкмоль/л ($p=0,005$) (табл. 2).

Мы проанализировали данные о рецидивах ФП у обследуемых пациентов в течение 1 года после госпитализации. Оказалось, что у 33 (69%) пациентов с пароксизмальной ФП и у 12 (44%) пациентов с персистирующей ФП ($p=0,05$) наблюдались рецидивы ФП.

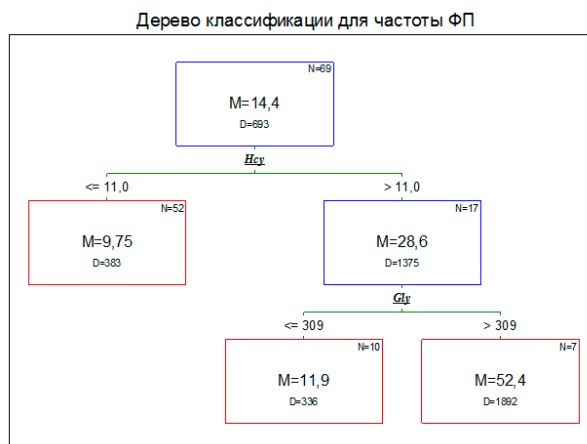


Рисунок 2. – Классификация частоты ФП в зависимости от уровней гомоцистеина и глицина

Таблица 2. – Связь частоты ФП и уровня гомоцистеина

Частота ФП в год	Подгруппа А (n=65) Hcy <11 мкмоль/л		Подгруппа Б (n=29) Hcy >11 мкмоль/л		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Нет ФП	19	29	0	-	0,005*
Впервые возникшая ФП	13	20	8	28	NS
До 1 раза в год	7	10	7	24	NS
1 раз в 3-6 месяцев	12	18	5	17	NS
Более 1 раза в месяц	14	21	9	31	NS

стирующей ФП ($p=0,05$) наблюдались рецидивы ФП. Переход в постоянную форму наблюдался у 2 (4%) пациентов с пароксизмальной формой и у 3 (11%) пациентов с персистирующей формой ($p=0,34$).

Для оценки влияния уровня Hcy (11 мкмоль/л) на частоту рецидивов ФП спустя год после госпитализации пациенты с ФП (n=75) были также разделены на подгруппы. Более высокая частота рецидивов (до 1 раза в неделю) достоверно чаще (в 3 раза) ($p=0,03$) наблюдалась у пациентов с исходным уровнем Hcy плазмы крови >11 мкмоль/л (табл. 3).

Таблица 3. – Связь частоты рецидивов ФП и уровня гомоцистеина

Частота рецидивов ФП	Подгруппа А (n=46) Hcy <11 мкмоль/л		Подгруппа Б (n=29) Hcy >11 мкмоль/л		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Не было	20	43	10	34	0,48
До 1 раза в месяц	19	42	7	28	0,14
1 раз в неделю и более	5	11	9	31	0,03*
Переход в постоянную форму	7	15	3	10	0,37

При проведении дальнейшего анализа кроме установленной нами ранее взаимосвязи между уровнем общего Hcy плазмы и уровнем Pro ($r=0,485$, ($p < 0,05$)), а также уровнем Pro и отдельными эхокардиографическими показателями ЛП в группе 2 [1], данные корреляции между уровнем Pro и отдельными эхокардиографическими показателями ЛП наблюдались и среди всех пациентов с ФП: ударным объёмом ($r=-0,30$) и фракцией выброса ($r=-0,34$) ($p < 0,05$).

В результате применения анализа «Обобщённые деревья классификации и регрессии» установлено, что значение уровня Pro >97 мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой ФП (рис. 3).

Для анализа взаимосвязи Pro с частотой ФП все пациенты с ФП (n=75) были разделены на подгруппы в зависимости от его уровня 97 мкмоль/л. У пациен-

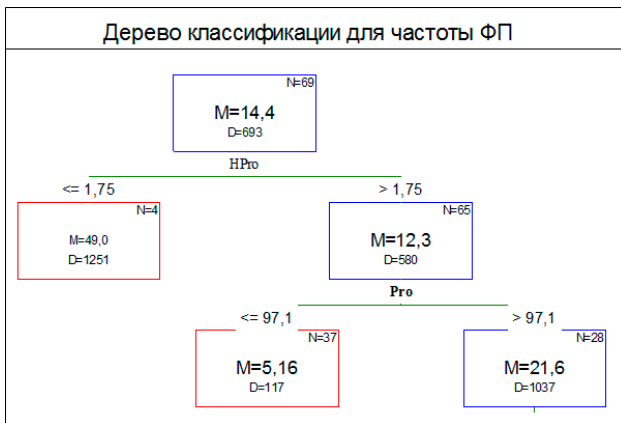


Рисунок 3. – Классификация частоты ФП в зависимости от уровня пролина

тов с уровнем Pro >97 мкмоль/л достоверно чаще (в 2 раза) ($p=0,04$) встречалась высокая частота ФП – более 1 раза в месяц (табл. 4), в то время как достоверной взаимосвязи между уровнем Pro у пациентов с ФП ($n=75$) ни с давностью ФП, ни с частотой рецидивов ФП спустя год после госпитализации не выявлено.

Таблица 4. – Связь частоты ФП с уровнем пролина

Частота ФП	Подгруппа А (n=43) Pro <97 мкмоль/л		Подгруппа Б (n=32) Pro >97 мкмоль/л		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Впервые возникшая ФП	11	26	10	31	0,61
До 1 раза в год	11	26	3	9	0,13
1 раз в 3-6 месяцев	12	28	5	16	0,26
Более 1 раза в месяц	9	21	14	44	0,04*

У пациентов группы 2 обнаружены также корреляционные связи между уровнем Gly и такими Эхо-показателями ЛП, как ударный объём ($r=-0,5$), диастолический объём ($r=-0,55$) ($p<0,05$).

Применение анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» позволило установить, что уровень Gly >349 мкмоль/л ассоциирован с большей давностью ФП (рис. 4)



Рисунок 4. – Классификация давности ФП в зависимости от уровня глицина

Для анализа взаимосвязи уровня Gly с давностью ФП, пациенты всех групп ($n=94$) были разделены на подгруппы в зависимости от его уровня 349 мкмоль/л. Было выявлено, что уровень Gly >349 мкмоль/л достоверно чаще (в 2 раза) ($p=0,05$) ассоциируется с ФП, существующей более четырёх лет (табл. 5).

Таблица 5. – Связь давности ФП с уровнем глицина

Давность ФП	Подгруппа А (n=79) Gly ≤ 349 мкмоль/л		Подгруппа Б (n=15) Gly >349 мкмоль/л		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Нет ФП	16	20	3	20	NS
Впервые возникшая ФП	18	23	2	13	NS
6 мес. – 1 год	10	13	1	7	NS
До 4-х лет	18	23	2	13	NS
Более 4-х лет	17	22	7	46	0,05*

Нами также установлено, что уровень Gly >349 мкмоль/л при уровне Hcy $>11,02$ мкмоль/л ассоциирован со значительным увеличением частоты ФП (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, очевидна взаимосвязь между изменениями в предсердных миоцитах, коллагеновым матриксом и ремоделированием камер предсердий. Происходят не только перегруппировка и гипертрофия кардиомиоцитов предсердий, но и фиброзные изменения в интерстициуме, составляющие субстрат для развития фиброза предсердий, что способствует многократному вхождению и циркулированию механизма ге-entry, предрасполагая к развитию предсердных аритмий, в частности ФП [29].

Одновременное увеличение синтеза коллагена и продуктов его деградации указывают на динамический (активный) обмен коллагена экстрацеллюлярного матрикса предсердий [11, 27]. Кроме того, Sun Y. и др. обнаружили взаимосвязь между обменом коллагена, изменениями в коллагеновой организации предсердий и индексом напряжения стенки ЛП, подтверждающей роль гемодинамической нагрузки, приводящей к изменениям в экстрацеллюлярном матриксе предсердий. Эти эффекты могут быть опосредованы ангиотензином 2, который локально повышается в предсердиях [28].

В исследовании D. W. O'Vrien и др. наряду с повышенной объёмной фракцией коллагена и поперечным сечением площади кардиомиоцитов была отмечена повышенная объёмная фракция HPro [16].

Кроме того, Shimano и др. [14] в своем исследовании обнаружили корреляцию Hcy с маркером деградации коллагена I типа – C-концевым телопептидом коллагена I типа, который может частично объяснить механизм, ответственный за структурное ремоделирование предсердий, а также взаимосвязь Hcy с размером ЛП.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, уровень Hcy в плазме 10 мкмоль/л следует считать пограничным у лиц при наличии факторов риска, способствующих развитию гипергомоцистеинемии (синдромы нарушенного пищеварения, почечная недостаточность, прием определенных лекарственных препаратов) [31]. Также разработана шкала зависимости риска развития цереброваскулярных расстройств от концентрации Hcy. У лиц с концентрацией Hcy свыше 10,2 мкмоль/л риск развития сосудистых нарушений удваивается. У тех, у кого содержание Hcy в плазме равно или превышает 20 мкмоль/л, риск увеличивается в 10 раз по сравнению со здоровыми людьми, концентрация Hcy у которых менее 9 мкмоль/л [18].

Существует большое количество клинических данных, отражающих взаимосвязь Hcy с ФП. Исследование Marcucci R et al. показало, что пациенты с ФП чаще имеют повышенные уровни Hcy. Они установили связь между уровнем Hcy и диаметром ЛП, а также доказали, что повышенный уровень Hcy является независимым фактором риска ишемических осложне-

ний во время ФП [20]. Кроме того, в литературе имеются данные о связи процессов фиброза и повышением содержания Нрго на фоне гипергомоцистеинемии [8].

По результатам наших исследований можно предположить, что уровень Нсу >11 мкмоль/л, ассоциированный с увеличенным размером ЛП, а также с частотой, давностью и количеством рецидивов ФП, связан с процессами структурно-функционального ремоделирования предсердий. Это позволяет рассматривать повышение уровня Нсу у пациентов с ФП >11 мкмоль/л как прогностический фактор увеличения ЛП и рецидивирования ФП.

Т. Н. Rosenquist и др. изучали взаимосвязь гипергомоцистеинемии и цереброваскулярных расстройств. Они обнаружили, что Нсу является частичным агонистом глутаматного сайта NMDA-рецепторов, активизируя которые, запускаются многие клеточные патобиохимические механизмы, в том числе и накопление Ca^{2+} в митохондриях, что приводит к гибели кардиомиоцитов [25]. Установлено, что высокий уровень Нсу посредством действия на NMDA-рецепторы индуцирует развитие аритмий и сердечной недостаточности. В то же время агонистом этих рецепторов является Gly на глициновом сайте. Нсу, конкурентно ингибируя данные рецепторы, приводит к развитию дефектов, в то время как Gly может снижать эффекты Нсу [5].

Литература

1. Взаимосвязь гомоцистеина, пролина и глицина со структурно-функциональным ремоделированием миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 5 (36). – С. 18–30.
2. Дорошенко, Е. М. Модификация методов определения спектра свободных аминокислот и метаболитов триптофана для исследования биохимических факторов риска при ИБС с ХСН и желудочковых нарушениях ритма / Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции 22 января 2013 г. Гродно: УО «ГрГМУ», 2013. – В 2-х частях. Ч. 1. – С. 239–242.
3. Кац, Я. А. Жёсткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях / Я. А. Кац, Е. В. Пархонюк, Н. С. Акимова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-1. – С. 189–195.
4. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В. А. Снежицкий [и др.]; под общей редакцией В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 291с.
5. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 312 с.
6. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъёмах биологической жидкостей / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // Сборник тезисов докладов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ – 2010» 14-15 мая 2010 г. Минск. – С. 138.
7. Патифизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий / А. М. Шилов [и др.] // Русский Медицинский Журнал. – 2011. – № 14 – С. 877–883.
8. Пентюк, Н. О. Активация печёночного фиброгенеза в условиях высокожировой диеты у крыс. Роль гипергомоцистеинемии и вазоактивных медиаторов / Н. О. Пентюк

По данным нашей работы можно предположить, что в условиях более высокого уровня Нсу эффект повышения уровня Gly может быть защитным механизмом от гипергомоцистеинемии.

Таким образом, взаимосвязь Gly, Нсу, Pro с размером ЛП, частотой и давностью ФП свидетельствует об их влиянии на предсердное ремоделирование, а их взаимосвязь с клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм ФП может иметь прогностическую значимость в отношении рецидивирования ФП.

Выводы

1. Уровень Нсу $>11,2$ мкмоль/л взаимосвязан с увеличенным размером ЛП (>40 мм). Значение Нсу >11 мкмоль/л ассоциировано как с втрое большей частотой ФП, так и с более высокой частотой рецидивов ФП спустя год после госпитализации.
2. У пациентов с ФП уровень Pro коррелирует с ударным объёмом и фракцией выброса ЛП. Значение Pro >97 мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой ФП.
3. У пациентов с персистирующей формой ФП уровень Gly ассоциирован с такими Эхо-показателями ЛП, как ударный и диастолический объём.
4. Уровень Gly >349 мкмоль/л взаимосвязан с большей давностью ФП, а при уровне Нсу >11 мкмоль/л также ассоциирован со значительным увеличением частоты ФП.

Literatura

1. Vzaimosvyaz gomocisteina, prolina i glicina so strukturno-funkcionalnym remodelirovaniem miokarda u pacientov s paroksizmalnoj i persistiruyushhej formami fibrillyacii predserdij / V. A. Snezhickij [i dr.] // Kardiologiya v Belarusi. – 2014. – № 5 (36). – С. 18–30.
2. Doroshenko, E. M. Modifikaciya metodov opredeleniya spektra svobodnyx aminokislot i metabolitov triptofana dlya issledovaniya bioximicheskix faktorov riska pri IBS s XSN i zheludochkovyx narusheniyax ritma / E. M. Doroshenko, V. Yu. Smirnov // Aktualnye problemy mediciny. Materialy ezhegodnoj itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii 22 yanvarya 2013 g. Grodno: UO «GrGMU», 2013. – V 2-x chastyax. Ch. 1. – S. 239–242.
3. Kac, Ya. A. Zhyostkost sosudistoj stenki s pozicii povrezhdeniya soeditelnoj tkani pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyax / Ya. A. Kac, E. V. Parxonyuk, N. S. Akimova // Fundamentalnye issledovaniya. – 2013. – № 5-1. – S. 189–195.
4. Klinicheskie aspekty giperhomocisteinemii: monografiya / V. A. Snezhickij [i dr.]; pod obshej redakciej V. A. Snezhickogo, V. M. Pyrochkina. – Grodno: GrGMU, 2011. – 291s.
5. Naumov, A. V. Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy / A. V. Naumov. – Minsk: Professionalnye izdaniya, 2013. – 312 s.
6. Naumov, A. V. Opredelenie gomocisteina metodom VEZhX s predkolonochnoj derivatizaciej v mikroobyomax biologicheskoy zhidkostej / A. V. Naumov, E. M. Doroshenko // Sbornik tezisev dokladov Respublikanskoj nauchnoj konferencii po analiticheskoy khimii s mezhdunarodnym uchastiem «Analitika RB – 2010» 14-15 maya 2010 g. Minsk. – S. 138.
7. Patofiziologiya i principy lecheniya fibrillyacii predserdij / A. M. Shilov [i dr.] // Russkij Medicinskij Zhurnal. – 2011. – № 14 – S. 877–883.
8. Pentyuk, N. O. Aktivaciya pechyonochnogo fibrogezeza v usloviyax vysokozhirovoj diety u kryse. Rol giperhomocisteinemii i vazoaktivnyx mediatorov /

// Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 1. – С. 164–169.

9. Фомина, С. А. Влияние уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центральный путей метаболизма на продукцию L-пролина клетками *Escherichia coli*: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Фомина. – М., 2005. – 102 с.

10. Хаким, А. Справочник по ревматологии / А. Хаким, Г. Клуні, И. Хак – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 560 с.

11. Assessment of the angiotensin II-forming pathway in human atria / N. Ohmichi [et al.] // *Heart Vessels*. – 1997. – Vol. 12. – P. 116–118.

12. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation / P.M. Kistler [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 3045–3056.

13. Best method in clinical practice and in clinical practice and in research studies to determine left atrial size / S.J. Lester [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – P. 829–832.

14. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / M. Shimano [et al.] // *Europace*. – 2008. – Vol. 10. – P. 961–966.

15. Classification and Regression Tree Methods. Encyclopedia of Statistics in Quality and Reliability / Ruggeri [et al.]. - Wiley, 2008. - ISBN: 978-0-470-01861-3, P. 315–323.

16. Differential morphometric and ultrastructural remodelling in the left atrium and left ventricle in rapid ventricular pacing-induced heart failure / D.W. O'Brien [et al.] // *CanJCardiol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 1411–1419.

17. Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation / K. Kumagai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 2197–2204.

18. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease / R. Clarke [et al.] // *Arch Neurol.* – 1998. – Vol. 55, №11. – P. 1449–1455.

19. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells. A mechanism for development of atherosclerosis? / H. Li [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1037–1042.

20. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? / R. Marcucci [et al.] // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 456–461.

21. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity / A. Bescond [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 263. – P. 498–503.

22. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation / Y. Nakano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 818–825.

23. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal / U. Schotten [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.

24. Pellman, J. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation / J. Pellman, R.C. Lyon, F. Sheikh // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 48, №. – P. 461–467.

25. Rosenquist, TH. N-methyl-D-aspartate receptor agonists modulate homocysteine-induced developmental abnormalities / T.H. Rosenquist, A.M. Schneider, D.T. Monogham // *FASEB J.* – 1999. – Vol.13, №12. – P. 1523–1531.

26. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation Cardiovasc / V.Thijssen [et al.] // *Path.* – 2000. – Vol. 9. – P. 17–28.

27. Sun, Y. Fibrosis of atria and great vessels in response

N. O. Pentyuk // *Visnik problem biologii i medicini*. – 2010. – № 1. – S. 164–169.

9. Fomina, S. A. Vliyanie urovnya ekspressii genov puti biosinteza L-prolina i genov centralnyj putej metabolizma na produkciju L-prolina kletkami *Escherichia coli*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / S. A. Fomina. – M., 2005. – 102 s.

10. Xakim, A. Spravochnik po revmatologii / A. Xakim, G. Kluni, I. Xak – M.: GEOTAR – Media, 2010. – 560 s.

11. Assessment of the angiotensin II-forming pathway in human atria / N. Ohmichi [et al.] // *Heart Vessels*. – 1997. – Vol. 12. – P. 116–118.

12. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation / P.M. Kistler [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 3045–3056.

13. Best method in clinical practice and in clinical practice and in research studies to determine left atrial size / S.J. Lester [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – P. 829–832.

14. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / M. Shimano [et al.] // *Europace*. – 2008. – Vol. 10. – P. 961–966.

15. Classification and Regression Tree Methods. Encyclopedia of Statistics in Quality and Reliability / Ruggeri [et al.]. - Wiley, 2008. - ISBN: 978-0-470-01861-3, P. 315–323.

16. Differential morphometric and ultrastructural remodelling in the left atrium and left ventricle in rapid ventricular pacing-induced heart failure / D.W. O'Brien [et al.] // *CanJCardiol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 1411–1419.

17. Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation / K. Kumagai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 2197–2204.

18. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease / R. Clarke [et al.] // *Arch Neurol.* – 1998. – Vol. 55, №11. – P. 1449–1455.

19. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells. A mechanism for development of atherosclerosis? / H. Li [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1037–1042.

20. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? / R. Marcucci [et al.] // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 456–461.

21. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity / A. Bescond [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 263. – P. 498–503.

22. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation / Y. Nakano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 818–825.

23. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal / U. Schotten [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.

24. Pellman, J. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation / J. Pellman, R.C. Lyon, F. Sheikh // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 48, №. – P. 461–467.

25. Rosenquist, TH. N-methyl-D-aspartate receptor agonists modulate homocysteine-induced developmental abnormalities / T.H. Rosenquist, A.M. Schneider, D.T. Monogham // *FASEB J.* – 1999. – Vol.13, №12. – P. 1523–1531.

26. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation Cardiovasc / V.Thijssen [et al.] // *Path.* – 2000. – Vol. 9. – P. 17–28.

27. Sun, Y. Fibrosis of atria and great vessels in response

to angiotensin II or aldosterone infusion / Y. Sun, F.J. Ramires, K.T. Weber // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 138–47.

28. Sun, Y. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion / Y. Sun, F.J. Ramires, K.T. Weber // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 138–47.

29. The Cardiac Atria Are Chambers of Active Remodeling and Dynamic Collagen Turnover During Evolving Heart Failure / A. Khan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 2004. – Vol. 43, №1. – P.16.

30. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation / W.J. Hobbs [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 866–870.

31. Welch, G. Homocysteine and atherosclerosis / G. Welch, J. Loscalo // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, №15. – P. 1042–1050.

to angiotensin II or aldosterone infusion / Y. Sun, F.J. Ramires, K.T. Weber // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 138–47.

28. Sun, Y. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion / Y. Sun, F.J. Ramires, K.T. Weber // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 138–47.

29. The Cardiac Atria Are Chambers of Active Remodeling and Dynamic Collagen Turnover During Evolving Heart Failure / A. Khan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* – 2004. – Vol. 43, №1. – P.16.

30. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation / W.J. Hobbs [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 866–870.

31. Welch, G. Homocysteine and atherosclerosis / G. Welch, J. Loscalo // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, №15. – P. 1042–1050.

RELATIONSHIP OF HOMOCYSTEINE, PROLINE AND GLYCINE LEVELS WITH CLINICAL COURSE OF PAROXYSMAL AND PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

¹Snezhitskiy V.A., ¹Yatskevich E.S., ¹Doroshenko E.M., ¹Smirnov V.Yu., ²Dolgoshey T.S., ²Madekina G.A.

¹Educational Establishment «Grodno State Medical University»

²Health Care Institution «Grodno Regional Clinical Cardiology Center», Grodno, Belarus

The aim of this study was to evaluate the relationship of homocysteine (Hcy), proline (Pro) and glycine (Gly) levels with the clinical course of paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF). The study included 75 patients with AF secondary to ischemic heart disease (IHD) and / or hypertension without significant myocardial structural damage. Among them, the first group included 48 patients with paroxysmal AF, the second – 27 patients with persistent AF. For comparison, there was formed the third – control – group which consisted of 19 patients with IHD and / or hypertension without AF episodes in history. Two-dimensional transthoracic echocardiography was performed to assess left atrium (LA) size and function. There were also determined blood levels of Hcy, Pro, hydroxyproline (Hpro) and Gly. AF recurrence was evaluated in a year's time. The Hcy level >11,2 mcml / l was correlated with the increased LA size (>40 mm). Its value >11 mcml / l was associated with higher AF frequency and AF recurrence. The level of Pro >97 mcml / L was associated with higher AF incidence. The Gly level >349 mcml / L was associated both with longer AF duration, and increased AF frequency, given that the Hcy level was > 11 mcml / l.

Conclusions: In patients with AF the increased Hcy level > 11 mcml / L allows us to consider it as a prognostic factor of LA enlargement as well as increasing AF recurrence. The relationship of Hcy, Gly, Pro with the LA size, AF frequency and duration shows their effects on atrial remodeling, and their levels may have prognostic significance.

Key words: homocysteine, glycine, proline, structural and functional remodeling, atrial fibrillation, fibrosis.

Адрес для корреспонденции: e-mail: ekaterina-yackevich@yandex.ru

Поступила 12.02.2015