



© СС 0 Коллектив авторов, 2020
УДК 616.12-005.4:616.831:577.112.3+547.495.9]
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-25-31

Н. С. Молчан, Т. Ю. Рейпольская*, Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба, Ю. С. Полушин

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

УРОВНИ АМИНОКИСЛОТ И ГОМОАРГИНИНА В ВЕНОЗНЫХ БАСЕЙНАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Поступила в редакцию 21.02.2020 г.; принята к печати 26.06.20 г.

Резюме

Введение. В условиях нарушений кровообращения при ишемической болезни сердца (ИБС) аминокислоты приобретают дополнительное значение в качестве источника интермедиатов цикла Кребса, участвуя в клеточной энергетике. При нарушении энергетического метаболизма в крови может изменяться уровень аминокислот, в том числе минорной некодируемой аминокислоты гомоаргинина (hArg).

Цель исследования — сопоставление сдвигов уровней hArg и других аминокислот в венозной крови, оттекающей из тканей сердца и головного мозга, по сравнению с их уровнями в плазме крови из локтевой вены у пациентов с ИБС.

Методы и материалы. В исследовании использовали плазму крови 58 пациентов (46 мужчин и 12 женщин) с ИБС и сердечной недостаточностью III ф. кл. (NYHA) в возрасте 62 (57 – 66) лет. Уровень hArg в составе спектра 22 других аминокислот плазмы крови определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Кроме того, в образцах определяли уровни молочной кислоты (МК) спектрофотометрическим методом, а также общепринятые биохимические показатели с помощью стандартных наборов.

Результаты. Пациенты с ИБС имели компенсированные, без существенных отклонений биохимические показатели уровня глюкозы, профилей липидного и азотистого обмена. Уровень hArg в группе пациентов 1,4 (1,0 – 1,9) мкМ был существенно ниже по сравнению с референтным интервалом, а уровень общего гомоцистеина был повышен, хотя не отмечалось различий в зависимости от венозного бассейна. Наивысшие концентрации МК, аланина и глутамина выявлены в плазме из внутренней яремной вены. При этом наиболее низким значениям hArg соответствовали пониженные концентрации аргинина, лизина и аланина, а в образцах из коронарного синуса и яремной вены — также и глутамин.

Выводы. У пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью значительное увеличение уровней глутамин и аланина в плазме крови из внутренней яремной вены и коронарного синуса по сравнению с плазмой крови из кубитальной вены сопровождалось глубокими изменениями в регуляции энергетического метаболизма с понижением уровней hArg.

Ключевые слова: гомоаргинин, аминокислоты, ишемическая болезнь сердца, яремная вена, коронарный синус

Для цитирования: Молчан Н. С., Рейпольская Т. Ю., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А., Полушин Ю. С. Уровни аминокислот и гомоаргинина в венозных бассейнах головного мозга и сердечной мышцы у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(2):25 – 31. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-2-25-31.

* Автор для связи: Татьяна Юрьевна Рейпольская, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: 23091991tink@mail.ru.

Nicolay S. Molchan, Tatiana Yu. Reypol'skaya*, Tatiana F. Subbotina, Aleksandr A. Zhloba, Yuriy S. Polushin

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

LEVELS OF AMINO ACIDS AND HOMOARGININE IN THE VENOUS BASINS OF THE BRAIN AND THE HEART MUSCLE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Received 21.02.20; accepted 26.06.20

Summary

Introduction. Under the conditions of circulatory disorders and coronary heart disease (CHD), amino acids acquire additional value as a source of intermediates of Krebs cycle, participating in cell energetics. If there is a disturbance of energy metabolism, the level of amino acids in the blood can change, including the minor non-encoding amino acid homoarginine (hArg).

The objective of this study was to compare the shifts in the levels of hArg and other amino acids in the venous blood flowing from the tissues of the heart and brain versus their levels in blood plasma from the cubital vein in patients with CHD.

Methods and materials. The study used plasma samples of 58 patients (46 men and 12 women) aged 62 (57–66) years with CHD and heart failure of functional class III (NYHA). The level of hArg and the spectrum of 22 other amino acids were determined by the reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC). Besides, the levels of lactic acid (LA) were determined by spectrophotometric method, as well as routine biochemical parameters were determined using standard kits.

Results. Patients with CHD had compensated, without significant deviations, biochemical data of glucose level, lipid and nitrogen metabolism profiles. The level of hArg in the patient group of 1.4 (1.0–1.9) μM was significantly lower compared to the reference interval, and the level of total homocysteine was increased, although there were no differences depending on the venous basin. The highest concentrations of LA, alanine and glutamine were detected in the plasma from the internal jugular vein. At the same time, lower concentrations of arginine, lysine and alanine corresponded to the lowest values of hArg.

Conclusion. In patients with CHD and heart failure, a significant increase in the levels of glutamine and alanine in plasma from the internal jugular vein and coronary sinus in comparison with plasma from the cubital vein was accompanied by profound dysregulation of energy metabolism with the decrease in hArg levels.

Keywords: homoarginine, amino acids, coronary heart disease, jugular vein, coronary sinus

* **For citation:** Molchan N. S., Reypol'skaya T. Yu., Subbotina T. F., Zhloba A. A., Polushin Yu. S. Levels of amino acids and homoarginine in the venous basins of the brain and the heart muscle in patients with ischemic heart disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2019;27(2):25–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-27-2-25-31.

* **Corresponding author:** Tatiana Yu. Reypol'skaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: 23091991tink@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Гомоаргинин (hArg) является некодируемой аминокислотой, образующейся в организме человека и животных преимущественно в ходе реакции, катализируемой аргинин:глицин амидинотрансферазой (АГАТ, КФ 2.1.4.1) в случае, когда акцептором амидиновой группы вместо глицина выступает L-лизин [1, 2] (рисунок). Ассоциация низкого уровня hArg и высокого риска развития острых ишемических состояний обуславливает особый интерес к изучению метаболизма hArg [3–5]. Механизм, лежащий в основе обнаруженной связи между уровнем hArg и риском развития инфаркта и инсульта, остается неясным. Известно, что hArg может выступать в качестве субстрата NO-синтазы, но с меньшим сродством, чем аргинин [6]. С другой стороны, hArg также, подобно лизину, обладает способностью ингибировать аргиназы и щелочную фосфатазу [6, 7]. Из данных, полученных в экспериментальных исследованиях на мышцах, известно, что под влиянием дополнительного введения hArg существенно уменьшается зона ишемии мозга и увеличивается выживаемость животных после экспериментального ишемического инсульта [1]. Механизм действия hArg на нервную систему в зоне ишемического повреждения до настоящего времени не ясен, метаболические процессы с hArg в качестве субстрата и продукты этих реакций остаются неизученными, ограничиваясь отдельными данными о реакциях с участием hArg. Так, имеется указание на то, что с участием hArg протекает реакция, катализируемая аланин-глиоксилат аминотрансферазой 2 [8]. В свете изложенного к числу актуальных относится вопрос о возможности утилизации hArg тканями мозга и сердечной мышцы, которые подвержены опасным последствиям в результате ишемического повреждения.

Основная **цель** исследования заключалась в определении сдвигов уровней hArg и аминокислот в плазме крови из венозных бассейнов оттока от тканей сердца и головного мозга по сравнению с уровнем в плазме крови из кубитальной вены.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 58 пациентов (46 мужчин и 12 женщин) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте 62 (57–66) лет, направленных на операцию аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК). Все пациенты имели атеросклероз коронарных сосудов, стенокардию напряжения III функционального класса (ФК), гипертоническую болезнь 3-й стадии, хроническую сердечную недостаточность III ф. кл. (NYHA), риск сердечно-сосудистых осложнений 4-й степени. Критерии включения в исследование: фракция сердечного выброса (СВ) более 50 % должного, плановый характер вмешательства, многососудистое поражение коронарного русла с необходимостью реваскуляризации в условиях ИК. Критериями невключения являлись отсутствие согласия пациента, сопутствующая клапанная патология, перенесенный острый инфаркт миокарда в предшествующие операции 6 недель, сердечная недостаточность с фракцией СВ менее 50 %, сахарный диабет, хроническая болезнь почек ≥ 3 Б стадии. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Забор крови у пациентов проводился в вакутейнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой после 12-часового голодания непосредственно перед операцией после начала анестезии, но до начала ИК, т. е. до ишемии миокарда, одновременно из кубитальной вены, внутренней яремной вены и коронарного синуса. Плазму получали в течение 1 ч от момента взятия крови путем центрифугирования (580 g, 15 мин). Образцы плазмы до анализа хранили при температуре $-80\text{ }^\circ\text{C}$.

Уровень hArg в составе спектра 22 других аминокислот плазмы крови определяли с помощью разработанной нами технологии [9] методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (Agilent 1100, США) с использованием ортофталевого альдегида для предколоночной дериватизации и колонки Zorbax

Таблица 1

Аминокислоты и молочная кислота в плазме крови из различных венозных бассейнов пациентов с ИБС (n=58)

Table 1

Amino acids and lactic acid in blood plasma from different venous basins of patients with CHD (n=58)

| Показатель | Кубитальная вена ¹ | Коронарный синус ² | Внутренняя яремная вена ³ | p |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|----------|
| МК, мМ | 1,5 (1,2 – 1,8) | 1,6 (1,3 – 1,9) | 1,7 (1,3 – 1,9) | 0,002 |
| p _{1,2} =0,11; p _{1,3} =0,00002; p _{2,3} =0,016 | | | | |
| Аспаргат, мкМ | 4 (4 – 7) | 3 (3 – 5) | 4 (3 – 7) | 0,00001 |
| p _{1,2} =0,00002; p _{1,3} =0,15; p _{2,3} =0,03 | | | | |
| Глутамат, мкМ | 89 (62 – 106) | 65 (46 – 80) | 79 (53 – 104) | 0,000001 |
| p _{1,2} =0,000001; p _{1,3} =0,0013; p _{2,3} =0,00014 | | | | |
| Аспарагин, мкМ | 35 (27 – 46) | 36 (28 – 50) | 41 (30 – 47) | 0,26 |
| Глутамин, мкМ | 402 (340 – 477) | 424 (329 – 521) | 441 (380 – 498) | 0,015 |
| p _{1,2} =0,035; p _{1,3} =0,0009; p _{2,3} =1,0 | | | | |
| Аланин, мкМ | 311 (253 – 358) | 320 (260 – 389) | 336 (259 – 394) | 0,004 |
| p _{1,2} =0,25; p _{1,3} =0,0016; p _{2,3} =0,93 | | | | |
| Метионин, мкМ | 23 (19 – 28) | 24 (21 – 28) | 25 (21 – 29) | 0,069 |
| oГци, мкМ | 7,8 (6,0 – 10,5) | 8,0 (5,8 – 10,1) | 7,8 (6,3 – 10,0) | 0,41 |
| Серин, мкМ | 105 (84 – 127) | 98 (84 – 125) | 112 (89 – 129) | 0,27 |
| Гистидин, мкМ | 56 (37 – 84) | 59 (35 – 93) | 64 (37 – 94) | 0,34 |
| Глицин, мкМ | 210 (176 – 292) | 197 (165 – 256) | 216 (185 – 264) | 0,61 |
| Треонин, мкМ | 104 (60 – 150) | 95 (57 – 148) | 111 (66 – 154) | 0,61 |
| Цитруллин, мкМ | 26 (21 – 30) | 26 (20 – 31) | 26 (21 – 31) | 0,43 |
| Аргинин, мкМ | 77 (62 – 91) | 78 (60 – 88) | 78 (61 – 93) | 0,60 |
| Тирозин, мкМ | 46 (39 – 54) | 48 (41 – 60) | 50 (42 – 58) | 0,55 |
| Валин, мкМ | 219 (185 – 242) | 207 (154 – 230) | 221 (183 – 254) | 0,28 |
| Триптофан, мкМ | 29 (22 – 35) | 30 (24 – 36) | 29 (23 – 36) | 0,71 |
| Фенилаланин, мкМ | 59 (50 – 68) | 63 (49 – 73) | 59 (53 – 74) | 0,63 |
| Изолейцин, мкМ | 55 (48 – 68) | 55 (46 – 71) | 58 (45 – 71) | 0,69 |
| Орнитин, мкМ | 45 (34 – 56) | 42 (32 – 59) | 51 (31 – 64) | 0,41 |
| Лейцин, мкМ | 124 (109 – 151) | 130 (100 – 151) | 128 (104 – 149) | 0,21 |
| Лизин, мкМ | 163 (135 – 189) | 165 (120 – 198) | 168 (141 – 201) | 0,91 |
| гАрг, мкМ | 1,4 (1,0 – 1,9) | 1,4 (1,0 – 1,8) | 1,4 (1,0 – 1,8) | 0,40 |

Примечание: сравнение трех зависимых переменных проводили с использованием теста Фридмана; попарное сравнение проводили с использованием теста Вилкоксона для парных наблюдений с поправками Бонферрони.

Eclipse AAA C18. В качестве внутреннего стандарта использовали норвалин. Концентрацию общего гомоцистеина в плазме осуществляли методом ВЭЖХ, как описано нами ранее [10].

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

Рутинные биохимические показатели (глюкоза, общий холестерин, креатинин, мочеви́на, трансаминазы) в периферической крови оценивали с помощью стандартных наборов фирмы Roche для биохимического анализатора Cobas Integra 400 Plus.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ

«Statistica 10» (США). Степень соответствия закона распределения данных нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро – Вилка и Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение большинства переменных нашей выборки отклоняется от нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25 – 75-й перцентиль), а для оценки межгрупповых различий использованы непараметрические критерии. Критерий Краскела – Уоллиса использовали для сравнения нескольких независимых переменных, а критерий Фридмана – для нескольких зависимых. В случае выявления статистически значимых различий проводили попарные сравнения, используя тест Вилкоксона для парных наблюдений с поправками Бонферрони.

Таблица 2

Распределение показателей в соответствии с поквартильным уровнем гАрг в плазме крови из различных венозных бассейнов пациентов с ИБС (n=58)

Table 2

Distribution of variables according to quartile level of hArg in blood plasma from different venous basins of patients with CHD (n=58)

| Показатель | Квартили гАрг | | | | p* | P _{Q1/Q4} ** |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|-----------------------|
| | Q ₁ | Q ₂ | Q ₃ | Q ₄ | | |
| <i>Кубитальная вена</i> | | | | | | |
| Аспарат, мкМ | 4 (3–6) | 4 (3–7) | 6 (4–9) | 4 (4–5) | 0,066 | 0,95 |
| Глутамат, мкМ | 89 (56–103) | 88 (62–111) | 89 (56–103) | 104 (90–132) | 0,068 | 0,40 |
| Глутамин, мкМ | 379 (320–459) | 391 (363–473) | 407 (341–486) | 406 (337–459) | 0,77 | 0,40 |
| Аланин, мкМ | 251 (236–295) | 298 (265–353) | 326 (302–363) | 373 (321–417) | 0,007 | 0,0032 |
| Аргинин, мкМ | 68 (59–83) | 69 (57–89) | 78 (72–89) | 89 (78–95) | 0,081 | 0,0137 |
| Лизин, мкМ | 152 (136–173) | 163 (124–179) | 152 (134–185) | 189 (169–215) | 0,062 | 0,0179 |
| <i>Коронарный синус</i> | | | | | | |
| Аспарат, мкМ | 3 (3–4) | 4 (2–6) | 3 (3–6) | 4 (2–5) | 0,58 | 0,73 |
| Глутамат, мкМ | 64 (49–95) | 71 (35–82) | 64 (44–71) | 76 (45–96) | 0,81 | 0,85 |
| Глутамин, мкМ | 330 (297–464) | 417 (314–558) | 447 (377–508) | 470 (401–518) | 0,13 | 0,0096 |
| Аланин, мкМ | 262 (224–317) | 327 (282–410) | 346 (307–356) | 365 (290–435) | 0,041 | 0,0066 |
| Аргинин, мкМ | 64 (54–81) | 69 (55–86) | 80 (68–88) | 88 (85–95) | 0,010 | 0,0019 |
| Лизин, мкМ | 131 (108–169) | 150 (119–192) | 180 (144–218) | 174 (126–220) | 0,032 | 0,0220 |
| <i>Ярёмная вена</i> | | | | | | |
| Аспарат, мкМ | 4 (3–7) | 4 (2–4) | 6 (5–7) | 4 (3–5) | 0,012 | 0,27 |
| Глутамат, мкМ | 80 (66–111) | 82 (48–104) | 87 (71–104) | 68 (46–91) | 0,48 | 0,25 |
| Глутамин, мкМ | 398 (311–437) | 421 (370–528) | 449 (416–537) | 479 (448–496) | 0,031 | 0,0020 |
| Аланин, мкМ | 275 (242–360) | 293 (263–381) | 354 (328–428) | 341 (286–470) | 0,027 | 0,076 |
| Аргинин, мкМ | 63 (58–82) | 71 (55–85) | 81 (68–90) | 91 (83–94) | 0,019 | 0,0037 |
| Лизин, мкМ | 148 (130–157) | 158 (128–179) | 174 (152–207) | 196 (162–216) | 0,018 | 0,0056 |

Примечание: p* – различия между квартилями оценивали с помощью теста Краскела – Уоллиса; p_{Q1/Q4}** – различия между первым и четвертым квартилями оценивали с помощью теста Манна – Уитни.

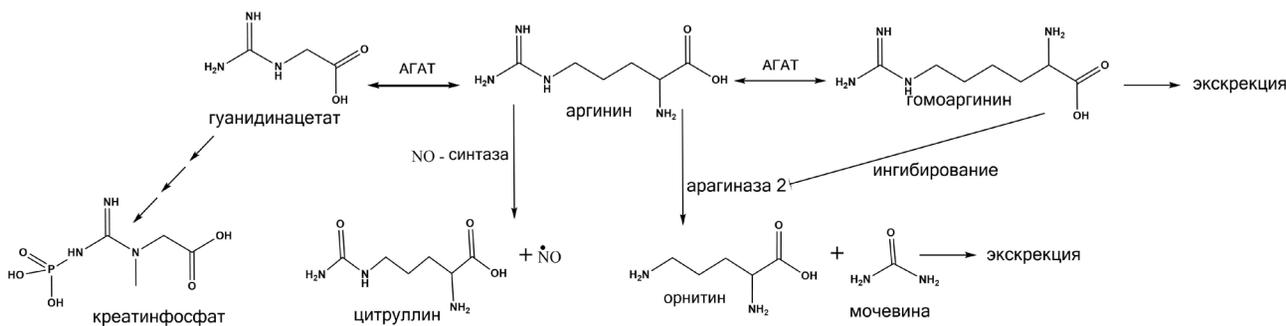
Корреляционный анализ проведен с применением критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ИБС перед операцией имели компенсированные, без существенных отклонений биохимические показатели уровня глюкозы, профилей липидного и азотистого обмена. У пациентов сохранялось многососудистое поражение коронарного русла. Функциональный показатель сердечной деятельности – фракция выброса левого желудочка более 50 % – и отсутствие существенных отклонений в биохимическом статусе позволили провести этим пациентам оперативное вмешательство по реваскуляризации миокарда в условиях ИК. Оценка содержания МК и аминокислот в бассейнах кубитальной вены, внутренней ярёмной вены и коронарного синуса в начальный момент, до выведения сердца из кровотока,

позволила обнаружить характерные метаболические сдвиги (табл. 1). Достоверные различия между образцами плазмы из различных венозных бассейнов отмечаются лишь по нескольким показателям: МК, аспартату, глутамату, аланину и глутамину. Нетрудно заметить, что вышеперечисленные аминокислоты в большей степени, чем другие, обеспечивают метаболическую связь азотистого и энергетического метаболизма. При этом наивысшие концентрации МК, аланина и глутаминна определяются именно в плазме из внутренней ярёмной вены, что, на наш взгляд, может объясняться активным протеканием трансминирования и дезаминирования аминокислот и первичного обезвреживания аммиака в центральной нервной системе. Достоверных сдвигов со стороны других аминокислот обнаружено не было.

Уровень гАрг в рассматриваемой группе пациентов был существенно ниже по сравнению с референтным интервалом, установленным для здоровой популяции европейских пациентов и жителей Санкт-Петербурга (Ме 25–75 %) [11].



Образование гомоаргинина – побочного метаболита ключевой реакции биосинтеза креатина:

АГАТ – аргинин:глицин амидинотрансфераза

Formation of homoarginine as a side metabolite of AGAT, the key reaction of creatine biosynthesis:

АГАТ – arginine:glycine amidinotransferase

Различий в уровнях гАрг при сравнении образцов плазмы из различных венозных бассейнов не было обнаружено. Закономерности сдвигов в содержании метаболизируемых в тканях мозга и коронарного синуса аминокислот в зависимости от уровней гАрг приведены в табл. 2.

Пограничные значения гАрг различных венозных бассейнов в возрастающем порядке для Q_1 , Q_2 , Q_3 и Q_4 составили: $\leq 1,0$; $1,1 - 1,4$; $1,5 - 1,9$; $\geq 2,0$ мкМ в образцах из кубитальной вены, $\leq 1,0$; $1,1 - 1,4$; $1,5 - 1,8$; $\geq 1,9$ мкМ – из коронарного синуса и $\leq 1,0$; $1,1 - 1,4$; $1,5 - 1,9$; $\geq 2,0$ мкМ – из яремной вены. Существенных различий между этими значениями при поквартильном рассмотрении в зависимости от источника материала не выявлено.

Как следует из данных табл. 2, наиболее низким значениям гАрг соответствуют пониженные содержания аргинина, лизина и аланина, а в образцах из коронарного синуса и яремной вены – также и глутамина. Уровни глутамата и аспартата из всех рассматриваемых источников остаются неизменными при различном содержании гАрг. В представлении связи непараметрических корреляций по Спирмену между содержанием гАрг и аминокислотами определялись только в отношении содержания аланина ($R = 0,41$, $p = 0,002$), аргинина ($R = 0,35$, $p = 0,008$) и лизина ($R = 0,31$, $p = 0,02$) – в материале из кубитальной вены; аланина ($R = 0,39$, $p = 0,004$), лизина ($R = 0,38$, $p = 0,004$), аргинина ($R = 0,47$, $p = 0,0004$), орнитина ($R = 0,28$, $p = 0,04$), глутамина ($R = 0,34$, $p = 0,01$), лейцина ($R = 0,3$, $p = 0,03$) – в материале из коронарного синуса; аланина ($R = 0,36$, $p = 0,008$), лизина ($R = 0,45$, $p = 0,0008$), аргинина ($R = 0,42$, $p = 0,0015$), орнитина ($R = 0,34$, $p = 0,01$), глутамина ($R = 0,41$, $p = 0,002$), лейцина ($R = 0,32$, $p = 0,02$) – в материале из яремной вены. Обращают на себя внимание тесные положительные корреляции между уровнями гАрг, с одной стороны, аргинина и лизина – с другой. Эти две аминокислоты являются субстратами реакции, катализируемой аргинин:глицин амидинотрансферазой (КФ ЕС 2.1.4.1), побочным продуктом которой является гАрг (рисунок).

По-видимому, скорость образования гАрг в тканях тесно связана с реакциями образования кре-

атина, так как этот метаболит и эндогенный креатин образуются в реакции, катализируемой одним и тем же ферментом. Значение этой реакции трансамидинирования при патологических процессах, сопровождаемых активацией фибринолиза, подробнее обсуждается в работе [11].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью отмечается существенное понижение уровня гАрг, одинаково выраженное во всех исследованных венозных бассейнах, что свидетельствует о глубоких изменениях в регуляции энергетического метаболизма.

2. Наивысшие концентрации лактата, аланина и глутамина определяются в плазме из внутренней яремной вены, что свидетельствует об активном вовлечении аминокислот в энергетический метаболизм головного мозга.

3. Выделение таких продуктов метаболизма, как аланин, глутамин и лактат, тканями мозга и сердечной мышцы может являться мерой нарушения энергетического метаболизма в условиях хронического нарушения кровообращения при ИБС.

Благодарности

Авторы выражают благодарность отделу менеджмента ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за организационную и информационную поддержку в ходе проведения настоящего исследования.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Pavlov University management for organizational and informational support during this research.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение

ние информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания.

Financing

The research was carried out within the framework of the state assignment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atzler D., Schwedhelm E., Choe C. U. L-Homoarginine and cardiovascular disease // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 83–88. Doi: 10.1097/MCO.000000000000123.
2. Choe C. U., Atzler D., Wild P. S. et al. Homoarginine Levels Are Regulated by L-Arginine: Glycine Amidinotransferase and Affect Stroke Outcome. Results From Human and Murine Studies // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 13. – P. 1451–1461. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580.
3. Raedle-Hurst T., Mueller M., Meinitzer A. et al. Homoarginine – A prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184333. Doi: 10.1371/journal.pone.0184333.
4. Cordts K., Grzybowski R., Lezius S. et al. Guanidino compound ratios are associated with stroke etiology, internal carotid artery stenosis and CHA2DS2-VASc score in three cross-sectional studies // *J. Neurol. Sci.* – 2019. – Vol. 397. – P. 156–161. Doi: 10.1016/j.jns.2018.12.037.
5. Wieczorek-Surdacka E., Hanff E., Chyrchel B. et al. Distinct associations between plasma osteoprotegerin, homoarginine and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease male patients with coronary artery disease // *Amino Acids*. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 977–982. Doi: 10.1007/s00726-019-02738-x.
6. Karetnikova E. S., Jarzebska N., Markov A. G. et al. Is Homoarginine a Protective Cardiovascular Risk Factor? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 869–875. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312218.
7. Hrabák A., Bajor T., Temesi A. Comparison of Substrate and Inhibitor Specificity of Arginase and Nitric Oxide (NO) Synthase for Arginine Analogs and Related Compounds in Murine and Rat Macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – Vol. 198, № 1. – P. 206–212. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1029.
8. Rodionov R. N., Oppici E., Martens-Lobenhoffer J. et al. A Novel Pathway for Metabolism of the Cardiovascular Risk Factor Homoarginine by alanine:glyoxylate aminotransferase 2 // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 35277. Doi: 10.1038/srep35277.
9. Патент № 2609873 Российская Федерация; МПК G 01 H 33/49, G 01 H 30/02. Способ определения содержания гомоаргинина в плазме крови и других биологических жидкостях человека; № 2015152677; заявл. 08.12.2015; опубл. 06.02.2017, Бюл. № 4. / А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина, К. А. Шипаева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. – 9 с.
10. Zhloba A. A., Subbotina T. F. Homocysteinylation score of high-molecular weight plasma proteins // *Amino Acids*. – 2014. – № 46 (4). – P. 893–899. Doi: 10.1007/s00726-013-1652-4.

11. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С. Значение определения уровня гомоаргинина у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях реваскуляризации миокарда // *Клин. лаб. диагностика*. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 281–286, Doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286.

REFERENCES

1. Atzler D., Schwedhelm E., Choe C. U. L-Homoarginine and cardiovascular disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015;18(1):83–88. Doi: 10.1097/MCO.000000000000123.
2. Choe C. U., Atzler D., Wild P. S., Carter A. M., Böger R. H., Ojeda F., Simova O., Stockebrand M., Lackner K., Nabuurs C., Marescau B., Streichert T., Müller C., Lüneburg N., De Deyn P. P., Benndorf R. A., Baldus S., Gerloff C., Blankenberg S., Heerschap A., Grant P. J., Magnus T., Zeller T., Isbrandt D., Schwedhelm E. Homoarginine Levels Are Regulated by L-Arginine: Glycine Amidinotransferase and Affect Stroke Outcome. Results From Human and Murine Studies. *Circulation*. 2013;128(13):1451–1461. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580.
3. Raedle-Hurst T., Mueller M., Meinitzer A., März W., Dschietzig T. Homoarginine – A prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? *PLoS One*. 2017;12(9):e0184333. Doi: 10.1371/journal.pone.0184333.
4. Cordts K., Grzybowski R., Lezius S., Lüneburg N., Atzler D., Neu A., Hornig S., Böger R.H., Gerloff C., Magnus T., Thomalla G., Schwedhelm E., Grant P. J., Choe C. U. Guanidino compound ratios are associated with stroke etiology, internal carotid artery stenosis and CHA2DS2-VASc score in three cross-sectional studies. *J. Neurol. Sci.* 2019;397:156–161. Doi: 10.1016/j.jns.2018.12.037.
5. Wieczorek-Surdacka E., Hanff E., Chyrchel B., Kuźniowski M., Surdacki A., Tsikas D. Distinct associations between plasma osteoprotegerin, homoarginine and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease male patients with coronary artery disease. *Amino Acids*. 2019;51(6):977–982. Doi: 10.1007/s00726-019-02738-x.
6. Karetnikova E. S., Jarzebska N., Markov A. G., Weiss N., Lentz S. R., Rodionov R. N. Is Homoarginine a Protective Cardiovascular Risk Factor? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39:869–875. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312218.
7. Hrabák A., Bajor T., Temesi A. Comparison of Substrate and Inhibitor Specificity of Arginase and Nitric Oxide (NO) Synthase for Arginine Analogs and Related Compounds in Murine and Rat Macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;198(1):206–212. Doi: 10.1006/bbrc.1994.1029.
8. Rodionov R. N., Oppici E., Martens-Lobenhoffer J., Jarzebska N., Brilloff S., Burdin D., Demyanov A., Kolouschek A., Leiper J., Maas R., Cellini B., Weiss N., Bode-Böger S. M. A Novel Pathway for Metabolism of the Cardiovascular Risk Factor Homoarginine by alanine:glyoxylate aminotransferase 2. *Sci. Rep.* 2016;6:35277. Doi: 10.1038/srep35277.
9. Patent № 2609873 Russian Federation, IPC G 01 H 33/49, G 01 H 30/02. The method for determining the content of homoarginine in human blood plasma and other biological fluids. Zhloba A. A., Subbotina T. F., Shipaeva K. A.; First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia – № 2015152677; application 08.12.2015; publication 06.02.2017, № 4. 9 p. (In Russ.).
10. Zhloba A. A., Subbotina T. F. Homocysteinylation score of high-molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–899. Doi:10.1007/s00726-013-1652-4.
11. Zhloba A. A., Subbotina T. F., Molchan N. S. The value of detection of homoarginine level in patients with ischemic heart disease under operations of myocardium re-vascularization. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(5):281–286 Doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286. (In Russ.).

Информация об авторах

Молчан Николай Сергеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8472-2048; **Рейпольская Татьяна Юрьевна**, младший научный сотрудник лаборатории аналитических методов отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4183-1148; **Субботина Татьяна Фёдоровна**, доктор медицинских наук, доцент, зав. лабораторией биохимического мониторинга отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2278-8391; **Жлоба Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии научно-образовательного института биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0605-7617; **Полушин Юрий Сергеевич**, доктор медицинских наук, академик РАН, проректор по научной работе, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии, заслуженный врач РФ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6313-5856.

Information about authors

Molchan Nicolay S., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8472-2048; **Reypol'skaya* Tatiana Yu.**, Junior Research Fellow, Laboratory of Analytical Methods, Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4183-1148; **Subbotina Tatiana F.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Biochemical Monitoring, Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2278-8391; **Zhloba Aleksandr A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biochemistry, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0605-7617; **Polushin Yuriy S.**, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Honored Doctor of the Russian Federation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6313-5856.