

На правах рукописи



Кривова Анастасия Викторовна

**Метаболическое профилирование у пациентов с артериальной гипертензией
и хронической сердечной недостаточностью**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Беленков Юрий Никитич

Официальные оппоненты:

Гендлин Геннадий Ефимович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии №2, профессор кафедры

Орлова Яна Артуровна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательного центр, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующий отделом

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» ноября 2023 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), а также причиной возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, например, сердечной недостаточности (СН). Распространенность АГ среди населения Российской Федерации (РФ) составляет 43,3% на 2017 год и продолжает неуклонно расти [Бадин Ю.В. и др., 2019], кроме прочего сохраняется и проблема низкой осведомленности населения о наличии у них данного заболевания, а также проблема плохой комплаентности пациентов [Бойцов С.А., 2014]. Следовательно, АГ в популяции РФ остается наиболее частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Ferreira JP, 2019]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН за последние 20 лет увеличилась более чем в 2 раза и диагностируется в европейской части РФ в 7-10% случаев [Поляков Д.С., 2021]. Для пациентов с АГ наиболее характерно развитие фенотипа СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), на долю которого приходится более половины случаев СН в популяции. Фенотип СН с умеренно сниженной фракцией выброса (СНусФВ), так называемая «серая зона», достаточно гетерогенен, однако пациенты с фракцией выброса (ФВ) не менее 45% по течению наиболее близки к СНсФВ [Агеев Ф.Т., 2018].

В настоящий момент в клинические рекомендации в качестве биомаркера сердечной недостаточности включены - мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), однако в случае СНсФВ может сохраняться нормальный уровень BNP или NT-proBNP, что не исключает наличие заболевания [Мареев В.Ю., 2018]. Следовательно, несмотря на наличие различных диагностических методик, верификация диагноза СНсФВ и СНусФВ бывает затруднена, что вероятнее всего связано с неполным пониманием патофизиологических механизмов, вызывающих СНсФВ, которые во многом могут быть обусловлены нарушением системного и клеточного метаболизма. В настоящее время существуют высокоинформативные методы оценки нарушения метаболизма, одним из которых является метаболомное профилирование, которое представляет собой оценку совокупности всех продуктов обмена веществ в биологических жидкостях. Современные исследования показывают, что метаболомный профиль плазмы изменяется при различных заболеваниях. Таким образом изучение метаболомного профиля может представлять собой перспективное направление для дальнейшего выявления биомаркеров ХСН и определения новых точек приложения в терапии этой категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время активно исследуются изменения метаболизма при ССЗ, и большой интерес представляет изучение метаболомного профиля при ХСН, которая является

закономерным исходом всех ССЗ. В международных базах данных представлены исследования по оценке метаболомного профиля у пациентов с ХСН, интерпретация которых, однако, затруднена в виду разнородности по фенотипам, этиологии и сопутствующей патологии исследуемых пациентов [Andersson C., 2020; Hage C., 2020; Zhao H., 2021]. Имеются единичные работы по оценке метаболомного профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или кардиомиопатиями (КМП) [Vignoli A., 2022; Haas J., 2021; Liu C., 2021; Díaz ML., 2022]. С другой стороны, данных по метаболомному профилированию пациентов с СНсФВ и СНусФВ не достаточно, а работ по СН, осложнившей течение АГ вообще нет.

Цель исследования

Проанализировать метаболомный профиль плазмы крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение артериальной гипертензии.

Задачи исследования

- 1) Провести сравнительный анализ метаболомного профиля здоровых добровольцев, пациентов с артериальной гипертензией и пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение артериальной гипертензии с помощью целевого метаболомного анализа;
- 2) Изучить связь уровней циркулирующих метаболитов с особенностями клинического течения заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение артериальной гипертензии;
- 3) Определить связь параметров ремоделирования миокарда с уровнем циркулирующих метаболитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение артериальной гипертензии;
- 4) Выявить биомаркеры, специфичные для пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса, осложнившей течение артериальной гипертензии, на основании метаболомного анализа.

Научная новизна

В данной научно-исследовательской работе впервые проводилось изучение метаболомного профиля пациентов с ХСН, осложнившей течение АГ с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. Впервые проведен сравнительный анализ метаболомных профилей пациентов с АГ и пациентов с ХСН, осложнившей течение АГ с сохраненной и умеренно сниженной ФВ. В исследовании впервые выявлено статистически значимое изменение метаболизма жирных кислот, аминокислот, метаболитов азотистого обмена, метаболитов кинуренинового и серотонинового путей катаболизма триптофана. В соответствии с полученными результатами исследования можно рассмотреть панель из полученных метаболитов в качестве биомаркеров СНсФВ и СНусФВ. Аналоги выполненной работы в современной литературе не встречаются.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования внесли вклад в понимание тонких метаболических процессов, лежащих в основе патогенеза ХСН. В ходе исследования получены результаты метаболомного профилирования у пациентов, находящихся на одной из финальных стадий сердечно-сосудистого континуума, инициирующим фактором которого является АГ. Выделен ряд циркулирующих метаболитов, изменение уровня которых ассоциировано с наличием СНсФВ и СНусФВ, осложнившей течение АГ, которые могут быть в совокупности рассмотрены в качестве потенциальных биомаркеров для ранней диагностики ХСН, а также возможных целей персонализированного подхода в лекарственной терапии. Дальнейшее изучение совокупности описанных метаболитов даст возможность масштабирования результатов исследования в широкую клиническую практику в ближайшей перспективе.

Методология и методы исследования

Научный поиск и аналитическая обработка отечественных и зарубежных литературных источников, которые были выполнены до начала клинической части исследования, позволили сформулировать основную научную проблему, оценить современное состояние исследуемой проблемы и обозначить контуры будущего исследования, детально разработать его дизайн. Для достижения поставленной цели было разработан протокол одномоментного наблюдательного исследования. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 18-22 от 15.09.2022 года. Участниками данного исследования стали 107 добровольцев. Всем участникам было выполнено клиническое, лабораторно-инструментальное обследование, определение метаболических профилей. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке. Для обеспечения репрезентативности выборки и надежности результатов исследования использовались современные методы анализа. Полученные в ходе работы результаты были подвергнуты процессам обобщения и объяснения. Анализ, синтез, классификация полученных статистических данных позволили достичь поставленной цели и приблизиться к решению научной проблемы.

Личный вклад автора

Личный вклад автора прослеживается на всех этапах исследования и заключается в самостоятельном определении целей и задач исследования; поиске источников информации; обзоре и анализе отечественной и зарубежной литературы; выборе объекта и предмета исследования; наборе, клиническом и дополнительном обследовании всех 107 участников исследования; составлении компьютерной базы данных обследованных пациентов с ХСН, осложнившей течение АГ, пациентов с АГ и здоровых добровольцев; статистической обработке,

обобщение и анализе полученных результатов; формулировке практических рекомендаций и выводов научно-квалификационной работы; обсуждение результатов исследования в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс кардиологического отделения №1 Университетской клинической больницы №1 и в образовательный процесс кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Положения, выносимые на защиту

1. Для метаболомного профиля пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение артериальной гипертензии характерно снижение концентраций в плазме крови трех аминокислот (треонин, аргинин, гистидин) и нейромедиатора ацетилхолина; повышение концентраций пяти метаболитов путей катаболизма триптофана: кинуренина, 3-гидроксикинуренина, 3-гидроксиантралиловой и антралиловой кислот, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и соотношения кинуренин/триптофан; трех метаболитов азотистого обмена: асимметричного и симметричного диметиларгининов (АДМА, СДМА), триметиламинооксида (ТМАО) и снижение соотношения аргинин/АДМА и индекса общей биодоступности аргинина (ИОБА); повышение концентраций нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), двух производных птеринов – биоптерина и неоптерина и трех длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16:1, C18OH, C18:2), что свидетельствует о нарушении в обмене жирных кислот и аминокислот.
2. Более тяжелое клиническое течение и структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с ХСН, осложнившей течение АГ ассоциированы с нарушением метаболизма жирных кислот, метаболитов обмена триптофана и метаболитов азотистого обмена.
3. Определены потенциальные метаболомные биомаркеры СНсФВ и СНусФВ, которые представлены длинноцепочечными ацилкарнитинами C16:1, C18OH и C18:2, метаболитами триптофанового катаболизма – антралиловой кислотой, условно-заменимой аминокислотой аргинин, а также соотношением аргинин/АДМА и ИОБА. Суммарная панель из данных метаболитов может быть рассмотрена в качестве биомаркера ХСН с ФВ не менее 45%, осложнившей течение АГ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология по поставленной цели, задачам и полученным результатам. Результаты

проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пункту 13 паспорта кардиологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования метаболомного профиля, которые соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на фактических данных. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием адекватных современных методов обработки информации и статистического анализа. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях, съездах, конгрессах: Онлайн-Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2020» (г. Москва, 2020 г.), Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург 2021 г.), Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (г. Москва, 2021 г.), Heart Failure Congress (Online Congress, 2021 г.), Российский национальный конгресс кардиологов 2022 (г. Казань, 2022 г.).

Апробация работы состоялась 29 августа 2023 года на заседании кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания кафедры №1 от 29 августа 2023г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 научные статьи отражающие основные результаты диссертации в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, 5 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 184 источника, среди которых 18 отечественных и 166 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования и общая характеристика участников исследования

Диссертационная работа выполнена на кафедре госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета на базе кардиологического отделения №1 Университетской клинической больницы №1. Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинкской декларацией и утвержден на

заседании локальной этической комиссии Сеченовского Университета. Набор участников в одномоментное наблюдательное исследование проводился с сентября 2020 г. по декабрь 2022 г. Было включено в исследование 107 человек: 40 пациентов с АГ и ХСН, которые составили основную группу и 40 пациентов с АГ без признаков ХСН, которые вошли в группу сравнения, группу контроля составили 27 участников исследования без ССЗ. Критериями включения в основную группу было наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании и возраст более 18 лет для всех участников исследования; наличие ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) с сохранной и умеренно сниженной ФВ осложнившей течение АГ согласно Клиническим рекомендациям ОССН – РКО – РНМОТ «Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение», 2018 г. для основной группы; наличие АГ согласно Клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г. для основной группы и группы сравнения; отсутствие клинических и лабораторно-инструментальных признаков поражения сердечно-сосудистой системы для группы контроля.

Критерии невключения в группы: ХСН (для группы сравнения и контроля); АГ (для группы контроля); ИБС (наличие клинических признаков стенокардии, или безболевой ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования, или атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного коронароангиографией, или стресс-индуцированной ишемии миокарда); вторичная АГ; наследственные и приобретенные (токсическая, воспалительная, стресс-индуцированная, послеродовая) КМП; врожденные и приобретенные пороки сердца; острый миокардит, перикардит; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев; острая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) 4 – 5 стадии; хроническое легочное сердце; тяжелые нарушения функции печени (с синдромом цитолиза и явлениями печеночно-клеточной недостаточности); бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких; язвенная болезнь желудка или 12-п. кишки в фазе обострения; хронический панкреатит в фазе обострения; злокачественные новообразования; заболевания щитовидной железы (гипотиреоз и гипертиреоз); синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет (СД) 1 типа; СД 2 типа в стадии декомпенсации; тромбоцитопении любого генеза, геморрагический синдром; хронические вирусные и бактериальные инфекции; аутоиммунные заболевания; психическое заболевание; злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ; беременность, лактация.

Критерии исключения из групп: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству; наличие ХСН (для группы сравнения и

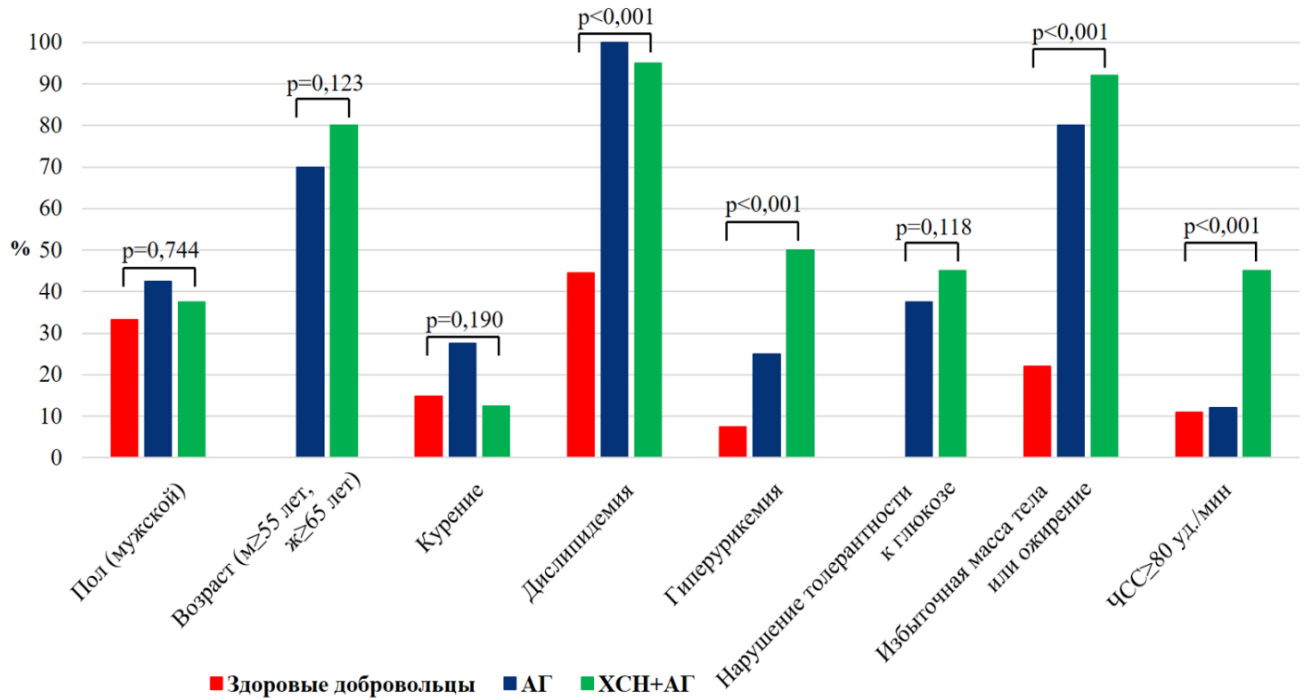
контроля), АГ (для группы контроля), впервые выявленные заболевания из списка критериев невключения.

В исследовании приняли участие 80 участников с ССЗ и 27 здоровых добровольцев. В основную группу вошло 40 пациентов ХСН, осложнившей течение АГ, среди которых 15 мужчин (37,5%), возраст пациентов составил 70,0 [64,0;74,0] лет, а индекс массы тела (ИМТ) 34,24 [29,72;38,36] кг/м². Группа сравнения представлена 40 пациентами с АГ: 17 мужчин (42,5%), возраст группы пациентов - 66,5 [60,5;69,5] лет, а ИМТ 29,17 [25,86;32,33] кг/м², у которых отсутствовали клинические и лабораторно-инструментальные признаки ХСН. В группу контроля вошло 9 мужчин (33,3%), возраст здоровых добровольцев составил 27 [26,0;37,0] лет, а ИМТ 21,66 [20,28;24,03] кг/м².

Все три группы были сопоставимы по полу, группы АГ и ХСН+АГ также были сопоставимы по возрасту. Группа контроля значимо отличалась от групп с ССЗ по возрасту ($p < 0,001$) и ИМТ ($p < 0,001$). При сравнении среднесуточных значений артериального давления (АД) различия между группами АГ и ХСН+АГ выявлено не было. Стаж АГ у пациентов обеих групп преимущественно составлял более 10 лет (для группы АГ – 65,8%; для группы ХСН+АГ – 94,9%), однако группа ХСН+АГ имела статистически значимо большую длительность течения АГ ($p_{\text{АГ-ХСН}} = 0,001$).

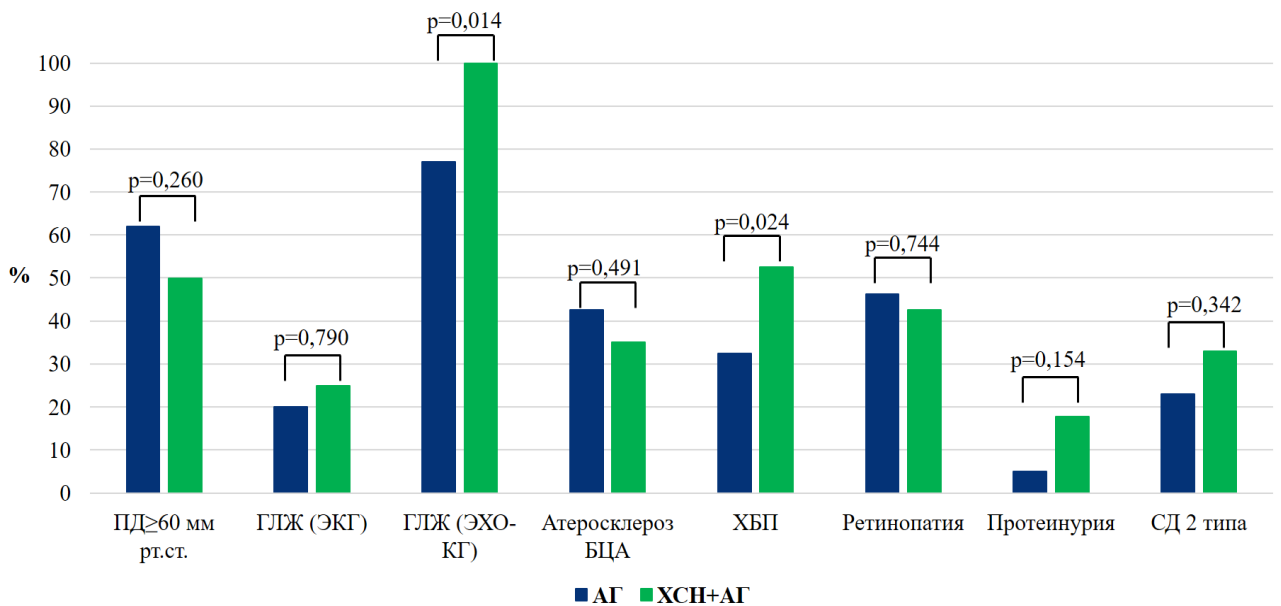
При определении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у всех участников исследования – группы ХСН+АГ и АГ были сопоставимы по полу, возрасту более 65 и 55 лет для женщин и мужчин соответственно, курению, дислипидемии ($p_{\text{АГ-ХСН}} = 0,494$), нарушению толерантности к глюкозе (НТГ); ожирением страдали 70% пациентов с ХСН+АГ (рисунок 1). Пациенты групп ХСН и АГ были сопоставимы по поражению органов-мишеней, однако для пациентов с ХСН было характерно более частое наличие ХБП (3А стадии 76,2%) и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (рисунок 2). В группе ХСН+АГ по сравнению с группой АГ чаще встречались пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) ($p_{\text{АГ-ХСН}} = 0,014$), при этом только 33,4% имели постоянную форму ($p_{\text{АГ-ХСН}} = 0,108$). Кроме того, в группе ХСН+АГ отмечалась большая частота перенесенных ОНМК ($p_{\text{АГ-ХСН}} = 0,040$).

На момент включения в исследование все пациенты с АГ находились на терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II, различалось лишь соотношение групп препаратов. Бета-адреноблокаторы чаще получали пациенты с ХСН – 82,5%, на диуретической терапии находилось более 70% с ХСН (из них 65,5% получали петлевые диуретики), антагонисты минералокортикоидных рецепторов получало 60% пациентов, а блокаторы кальциевых каналов - 37,5% пациентов с ХСН.



АГ – артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 1 – Сравнение факторов сердечно-сосудистого риска исследуемых групп: группы ХСН+АГ, группы АГ, группы здоровых добровольцев



АГ – артериальная гипертензия, БЦА – брахицефальные артерии, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ПД – пульсовое давление, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 2 – Сравнение группы ХСН+АГ и группы АГ по поражению органов-мишеней и наличию ассоциированных клинических состояний

Группа пациентов с АГ была сопоставима с группой пациентов с ХСН по количеству жалоб на ощущение перебоев в работе сердца. Жалобы на одышку при физической нагрузке встречались у 100% пациентов с ХСН, что было в 3 раза чаще по сравнению с пациентами с АГ,

пастозность или отеки нижних конечностей были выявлены у 57,5%, что при сравнении с группой АГ в 2 раза чаще (p АГ-ХСН $<0,001$). По данным аускультации легких хрипы в нижних отделах выслушивались у 62,5% пациентов с ХСН (p АГ-ХСН $<0,001$).

Следует отметить, что группа пациентов с СН была представлена двумя фенотипами: СНсФВ – 90% пациентов и 10% пациентов с СНусФВ, у которых ФВ была не менее 45%. Практически половина пациентов по данным теста 6-минутной ходьбы имела II ФК по NYHA – 47,5%, вторая половина представлена пациентами III ФК (52,5%). При классификации пациентов по стадиям ХСН наблюдалось следующее распределение: 2а – 80%, 2б – 20%. Следует отметить, что пациенты с ХСН статистически значимо отличались от пациентов с АГ без ХСН по уровню NT-proBNP (p АГ-ХСН $<0,001$). В группе ХСН+АГ уровень NT-proBNP в пг/мл составил 968,0 [295,0;2695,0], непосредственно у пациентов с ФП – 1658,6 [990,4-3096,2].

Согласно полученным лабораторным результатам, пациенты группы ХСН+АГ и группы АГ не различались по уровням воспалительных показателей (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), фибриноген), по уровням глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, а также по некоторым показателям липидного профиля - липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), липопротеинам очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридам, но различались по уровню С-реактивного белка (СРБ) (p АГ-ХСН=0,037), который был выше у пациентов с ХСН, уровню общего холестерина (p АГ-ХСН=0,019) и уровню липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (p АГ-ХСН=0,004), которые были статистически значимо ниже у пациентов с ХСН.

При проведении ЭхоКГ с доплерографией у всех пациентов с ХСН была выявлена гипертрофия ЛЖ (100%) и диастолическая дисфункция (100%), дилатация левого предсердия – у 35 пациентов (87,5%), а дилатация правого предсердия – у 16 (40%), у всех пациентов ФВ была не менее 45%, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) было повышено – у 18 (45%). Следует также отметить, что пациенты группы ХСН+АГ статистически значимо отличались от пациентов группы АГ и участников группы контроля по следующим показателям ЭхоКГ: толщине задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ=0,014), толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ $<0,001$), относительной толщине стенки ЛЖ (ОТС) ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ=0,002), индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ=0,006), ФВ ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ=0,008), e' септ ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ=0,013), e' латер ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ $<0,001$), Е/А ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ=0,050), Е/ e' ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-ХСН+АГ=0,004), объему левого предсердия (ОЛП) ($<0,001$: p контроль-ХСН+АГ $<0,001$; p АГ-

XCH+AG=0,001), индексу объема ЛП (ИОЛП) (<0,001: p контроль-XCH+AG<0,001; p AG-XCH+AG=0,001), уровню СДЛА (<0,001: p контроль-XCH+AG=0,005; p AG-XCH+AG=0,005).

Группа XCH+AG была представлена классическим вариантом СН в основном с сохраненной ФВ с преобладающим типом ремоделирования миокарда - концентрической гипертрофией.

Наличие застоя по малому кругу кровообращения (МКК) было подтверждено с помощью рентгенографии органов грудной клетки в виде полнокровных сосудов, обеднение рисунка на периферии, расширение границ сердца, преимущественно за счёт левых отделов у 15 (37,5%) пациентов группы XCH+AG, которая статистически значимо отличалась от группы AG и здоровых добровольцев (p<0,001).

Исследование метаболомного профиля

У всех участников исследования между 08:00 и 09:00 утра были взяты образцы крови из вены после ночного голодания в пробирки, содержащие дегидратдикалиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Образцы центрифугировали при 2000 об/мин в течение 20 минут и полученную плазму крови хранили при -80 °С до проведения анализа. Количественный целевой анализ метаболитов был выполнен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖК) с использованием системы ВЭЖХ Waters Acquity I, соединенной с тройным квадрупольным масс-спектрометром Waters TQ-S-micro (Waters Corp, Милфорд, США). Обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Target Lync (Уотерс, Массачусетс, США). Исследование метаболомного профиля выполнялось в Лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Научно-технического парка биомедицины Сеченовского Университета.

Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), StatTech v. 3.0.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия), Metaboanalyst 4.0 (Канада). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описательной статистики нормального распределения количественных показателей использовались средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD), для отличного от нормального - медиана (Me) и нижние и верхние квартили [Q1-Q3], качественные показатели представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). Сравнение трех групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Фишера (при условии равенства дисперсий) и критерия Уэлча (при неравных дисперсиях), при ненормальном распределении использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

При выявлении статистически значимых различий проводилось дальнейшее апостериорное попарное сравнение групп с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Направление и сила корреляции между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении показателей) или коэффициента корреляции Спирмена (при ненормальном распределении показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе было проведено целевое метаболомное профилирование плазмы крови 107 участников исследования и определено 72 различных метаболита. Полученные данные были проанализированы с использованием метода главных компонент, пересечение областей набора метаболитов, характерных для каждой исследуемой группы, позволило продолжить дальнейшую статистическую обработку данных (рисунок 3). При проведении дискриминантного ортогонального анализа всех данных метаболитов, пересечение областей продемонстрировало метаболиты, концентрации которых сопоставимы в группах (рисунок 4).

Благодаря проведенному анализу удалось обнаружить компоненты, позволяющие разделить исследуемых на три группы, и продемонстрировать различия метаболомных профилей группы ХСН+АГ, группы АГ и здоровых добровольцев, что так же позволило продолжить анализ исследуемых метаболитов. В результате целевого метаболомного анализа были выявлены статистически значимые различия между метаболомными профилями плазмы крови группы ХСН+АГ, группы АГ и группы контроля по 43 соединениям и 4 соотношениям. По 34 метаболитам значимых различий выявлено не было, что может быть связано с меньшей вовлеченностью в патогенез ССЗ, либо с приемом длительной лекарственной терапии пациентами групп АГ и ХСН+АГ. Повышение концентраций 26 метаболитов, относящихся к ацилкарнитинам, незаменимым, условно-заменимым и заменимым аминокислотам, метаболитам кинуренинового пути катаболизма триптофана и метаболитам азотистого обмена, и норэпинефрина было характерно для пациентов с АГ.

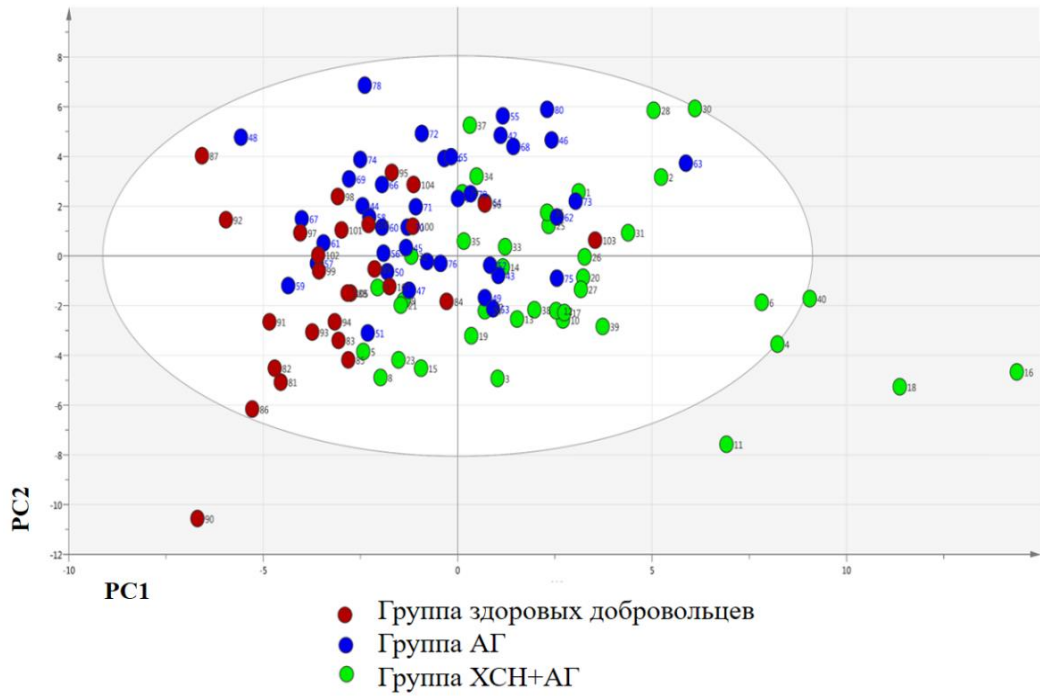


Рисунок 3 - Распределение метаболитов группы ХСН+АГ, группы АГ и контрольной группы с помощью метода главных компонент

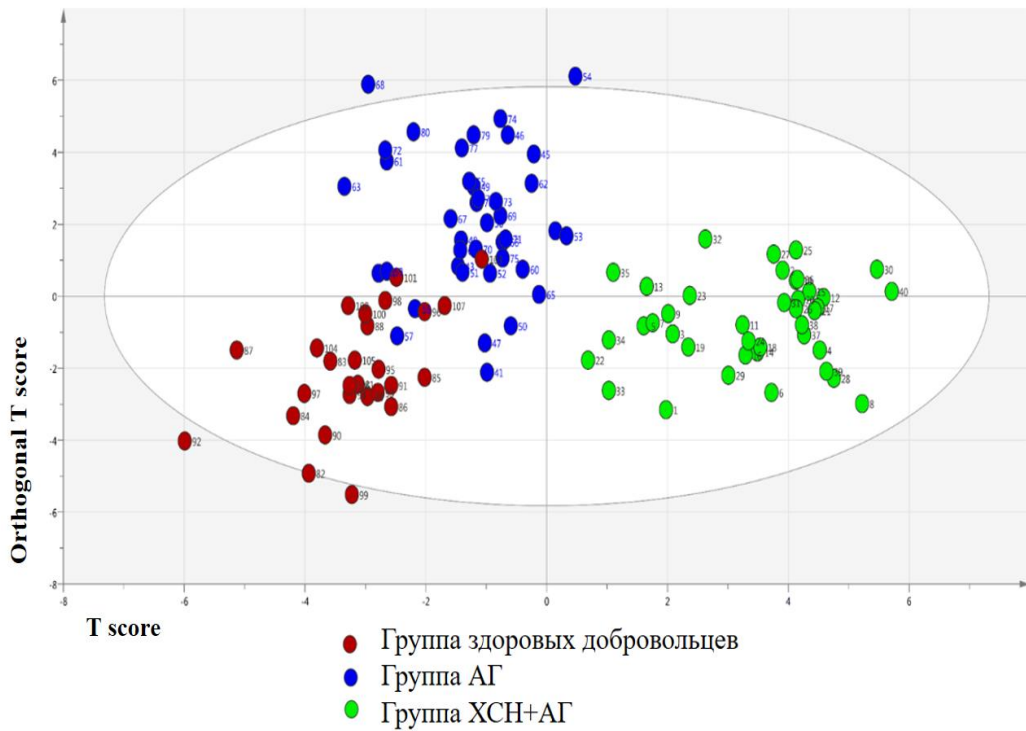


Рисунок 4 - Распределение метаболитов группы ХСН+АГ, группы АГ и контрольной группы с помощью дискриминантного ортогонального анализа по группам

Таблица 1 – Сравнение концентраций ацилкарнитинов в группы ХСН+АГ, группы АГ и группы контроля

Метаболиты	Группа контроля (n=27)	Группа АГ (n=40)	Группа ХСН+АГ (n=40)	Критерий p
	Me и [Q ₁ – Q ₃]	Me и [Q ₁ – Q ₃]	Me и [Q ₁ – Q ₃]	
Гексадецеаноилкарнитин (C16:1), мкМ	0,0134 [0,0084 – 0,0164]	0,0159 [0,0113 – 0,0185]	0,0189 [0,0155 – 0,0261]	<0,001* p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} =0,006
Линолеилкарнитин (C18:2), мкМ	0,024 [0,020 – 0,031]	0,028 [0,017 – 0,040]	0,035 [0,026 – 0,043]	0,018* p _{контроль-ХСН} =0,017
3-Гидроксиоктадуцеаноилкарнитин (C18:OH), мкМ	0,0005 [0,0003 – 0,0008]	0,0006 [0,0003 – 0,0008]	0,0008 [0,0006 – 0,0011]	0,004* p _{контроль-ХСН} =0,005 p _{АГ-ХСН} =0,041

Примечания: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); Me [Q₁-Q₃] - медиана и квантили; мкМ – микроМоль.

По результатам исследования было выявлено повышение уровней концентраций циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитинов: гексадецеаноилкарнитин (C16:1), линолеилкарнитин (C18:2), 3-гидроксиоктадуцеаноилкарнитин (C18OH) у пациентов с ХСН, что является отражением нарушенного окисления длинноцепочечных жирных кислот (таблица 1).

При проведении метаболомного профилирования аминокислот для пациентов группы ХСН+АГ было характерно статистически значимо более низкие уровни аминокислот треонина, аргинина и гистидина (таблица 2). Снижение циркулирующих уровней данных аминокислот может быть обусловлено с одной стороны более активным их использованием в цикле трикарбоновых кислот для обеспечения энергией кардиомиоцитов вместо окисления жирных кислот, с другой стороны использованием в других катаболических путях.

Таблица 2 – Сравнение концентраций аминокислот группы ХСН+АГ, группы АГ и группы контроля

Метаболиты	Группа контроля (n=27)	Группа АГ (n=40)	Группа ХСН+АГ (n=40)	Критерий p
	M ± SD Me и [Q ₁ – Q ₃]	M ± SD Me и [Q ₁ – Q ₃]	M ± SD Me и [Q ₁ – Q ₃]	
Треонин, мкМ	130,9 [100,8 – 142,3]	112,4 [95,3 – 140,1]	97,7 [78,9 – 113,7]	0,001* p _{контроль-ХСН} =0,002 p _{АГ-ХСН} =0,018
Аргинин, мкМ	101,3 ± 29,7	97,8 ± 24,6	78,6 ± 22,8	<0,001* p _{контроль-ХСН} =0,001 p _{АГ-ХСН} =0,003
Гистидин, мкМ	43,7 ± 8,2	43,8 ± 6,1	39,0 ± 6,3	0,003* p _{контроль-ХСН} =0,017 p _{АГ-ХСН} =0,006

Примечания: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); Me [Q₁-Q₃] - медиана и квантили; M±SD - среднее ± стандартное отклонение; мкМ – микроМоль.

Вовлечение изменённого катаболизма аминокислоты триптофан в патогенез ССЗ не вызывает сомнений и демонстрируется в виде повышенного уровня циркулирующих кинуренина, антраиловой кислоты, а также продукта серотонинового пути – 5-ГИУК по мере прогрессирования АГ и присоединения ХСН (таблица 3). Повышение концентрации 3-гидроксикинуренина и снижение соотношения кинуренин/триптофан было также характерно для пациентов с ХСН (таблица 3). Вышеперечисленные изменения являются отражением роли хронического низкоуровневого воспаления в развитии ХСН.

Таблица 3 – Сравнение концентраций значимых производных катаболизма триптофана группы ХСН+АГ, группы с АГ и группы контроля

Метаболиты	Группа контроля (n=27)	Группа АГ (n=40)	Группа ХСН+АГ (n=40)	Критерий p
	Me и [Q ₁ – Q ₃]	Me и [Q ₁ – Q ₃]	Me и [Q ₁ – Q ₃]	
Кинуренин, мкМ	481,7 [430,8-563,0]	585,7 [515,1 – 741,9]	966,9 [737,4 – 1267,2]	<0,001* p _{контроль-АГ} =0,010 p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} <0,001
Соотношение кинуренин/триптофан	0,0086 [0,0069-0,0107]	0,0094 [0,0074 – 0,0124]	0,0166 [0,0143 – 0,0247]	<0,001* p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} <0,001
3-Гидроксикинуренин, мкМ	669,0 [569,8-831,2]	791,5 [654,7 – 948,5]	1158,4 [780,5 – 1625,5]	<0,001* p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} =0,009
Антраиловая кислота, мкМ	5,44 [4,66-6,07]	7,04 [5,34 – 8,81]	9,85 [7,76 – 12,25]	<0,001* p _{контроль-АГ} =0,003 p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} <0,001
3-Гидроксиантраиловая кислота, мкМ	16,91 [12,55-23,34]	21,56 [16,38 – 29,62]	22,24 [19,40 – 30,13]	0,008* p _{контроль-ХСН} =0,007
5-ГИУК, мкМ	7,37 [6,20-9,16]	8,49 [7,15 – 11,57]	11,61 [8,60 – 14,22]	<0,001* p _{контроль-АГ} =0,022 p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} =0,015

Примечания: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); Me [Q₁-Q₃] - медиана и квантили; мкМ – микроМоль.

У пациентов с ХСН было отмечено значимое повышение уровней СДМА, АДМА, ТМАО и снижение соотношения аргинин/АДМА и ИОБА (таблица 4). Учитывая наличие значимого различия между группами по уровню аргинина и АДМА, а также по соотношению аргинин/АДМА, можно предположить, что эти изменения способствуют более выраженному снижению биодоступности оксида азота и дальнейшему прогрессированию эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХСН. ИОБА, рассчитанный путем деления содержания аргинина на показатели содержания цитруллина и орнитина, снижен у пациентов с ХСН, что также говорит в

пользу более выраженной эндотелиальной дисфункции у данной группы пациентов. Отмеченное повышение концентрации ТМАО в основной группе, вероятнее всего, способствует поддержанию хронического системного воспаления, образованию активных форм кислорода, угнетению обратного транспорта холестерина, что вносит вклад в развитие ХСН.

Таблица 4 – Сравнение концентраций метаболитов обмена азота и соотношений метаболитов группы ХСН+АГ, группы с АГ и группы контроля

Метаболиты	Группа контроля (n=27)	Группа АГ (n=40)	Группа ХСН+АГ (n=40)	Критерий p
	Me и [Q ₁ – Q ₃]	Me и [Q ₁ – Q ₃]	Me и [Q ₁ – Q ₃]	
Асимметричный диметиларгинин, мкМ	0,368 [0,334-0,475]	0,398 [0,368 – 0,473]	0,476 [0,433 – 0,582]	<0,001* p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} =0,004
Симметричный диметиларгинин, мкМ	0,423 [0,350-0,519]	0,449 [0,373 – 0,572]	0,568 [0,417 – 0,745]	0,008* p _{контроль-ХСН} =0,008
Триметиламиноксид, мкМ	1,7 [1,1-3,3]	2,6 [1,2-5,0]	4,8 [2,3 – 10,2]	<0,001* p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} =0,024
Аргинин/асимметричный диметиларгинин	259,7 [205,5-325,8]	231,9 [196,0 – 294,1]	150,2 [126,0 – 203,0]	<0,001* p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} <0,001
ИОБА	1,132 [0,895-1,299]	0,831 [0,727-1,080]	0,717 [0,638-0,939]	<0,001* p _{контроль-АГ} =0,002 p _{контроль-ХСН} <0,001 p _{АГ-ХСН} =0,044

Примечания: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05); Me [Q₁-Q₃] - медиана и квартили; мкМ – микроМоль.

При сравнении уровней концентраций продуктов птерина между всеми группами выявлено статистически значимое повышение уровней биоптерина и неоптерина, в группе пациентов с ХСН (биоптерин p<0,001*: p_{контроль-ХСН}<0,001 и p_{АГ-ХСН}<0,001; неоптерин p<0,001*: p_{контроль-ХСН}<0,001 и p_{АГ-ХСН}<0,001). Вероятно, это приводит к снижению доступности важного кофактора - тетрабиоптерина, участвующего в реакциях катаболизма аминокислот аргинина и фенилаланина.

Кроме прочего, интересным представляется статистически значимое снижение концентрации нейромедиатора ацетилхолина у пациентов с ХСН (p<0,001*: p_{контроль-ХСН}<0,001 и p_{АГ-ХСН}=0,006), следовательно, и угнетение его М-холиномиметических эффектов, таких как брадикардия, расширение кровеносных сосудов, снижение АД, и повышение нейромедиатора ГАМК (p=0,004*: p_{контроль-ХСН}=0,003), который ускоряет утилизацию глюкозы и считается, что он может быть связан с развитием СД.

В ходе проведенного исследования было выявлено 18 метаболитов и 3 соотношения, нарушение которых характерно для пациентов с ХСН. Данные изменения наглядно демонстрируют нарушения метаболизма аминокислот и жирных кислот у пациентов с СН и, соответственно, именно по данным метаболитам был проведен многофакторный анализ и корреляционный анализ с клиническими данными и лабораторно-инструментальными показателями в основной группе ХСН+АГ.

При корреляционном анализе с демографическими данными были выявлены связи с возрастом для антралиловой кислоты и с ИМТ для 3-гидроксиантралиловой кислоты, треонина. Однако, следует отметить, что построенные регрессионные модели продемонстрировали отсутствие взаимосвязи данных метаболитов с возрастом и ИМТ. Кроме прочего в группе пациентов с ХСН при построении регрессионной модели изменение значимых метаболитов не было связано с приемом ни одного из группы препаратов.

Взаимосвязь метаболитов с клиническими и лабораторно-инструментальными данными в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью

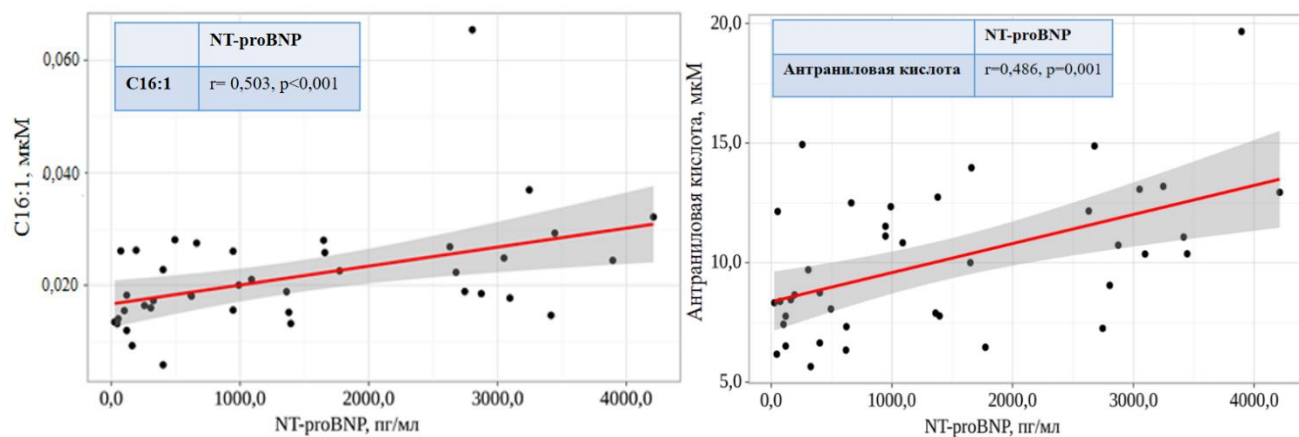
Пациенты с жалобами на наличие периферических отеков имели более высокие уровни метаболита кинуренин ($p=0,046$), а с жалобами на ощущение перебоев в работе сердца - более высокие уровни АДМА ($p=0,028$).

При сравнении пациентов с 2а стадией и 2б стадией ХСН отмечалось увеличение концентраций длинноцепочечных ацилкарнитинов С16:1 ($p=0,002$) и С18ОН ($p<0,001$), метаболита кинуренинового пути катаболизма триптофана – антралиловой кислоты ($p<0,001$) и повышение соотношения кинуренин/триптофан ($p=0,023$), а также уменьшение концентрации аргинина ($p=0,042$) и снижение соотношения аргинин/АДМА ($p=0,005$) у пациентов с более тяжелой стадией ХСН. В свою очередь, при сравнении пациентов с ХСН III ФК по NYHA было выявлено статистически значимое повышение концентрации антралиловой кислоты ($p=0,040$), снижение соотношения аргинин/АДМА ($p=0,031$) и тенденция к повышению С18:2 ($p=0,060$) при сравнении с пациентами со II ФК по NYHA.

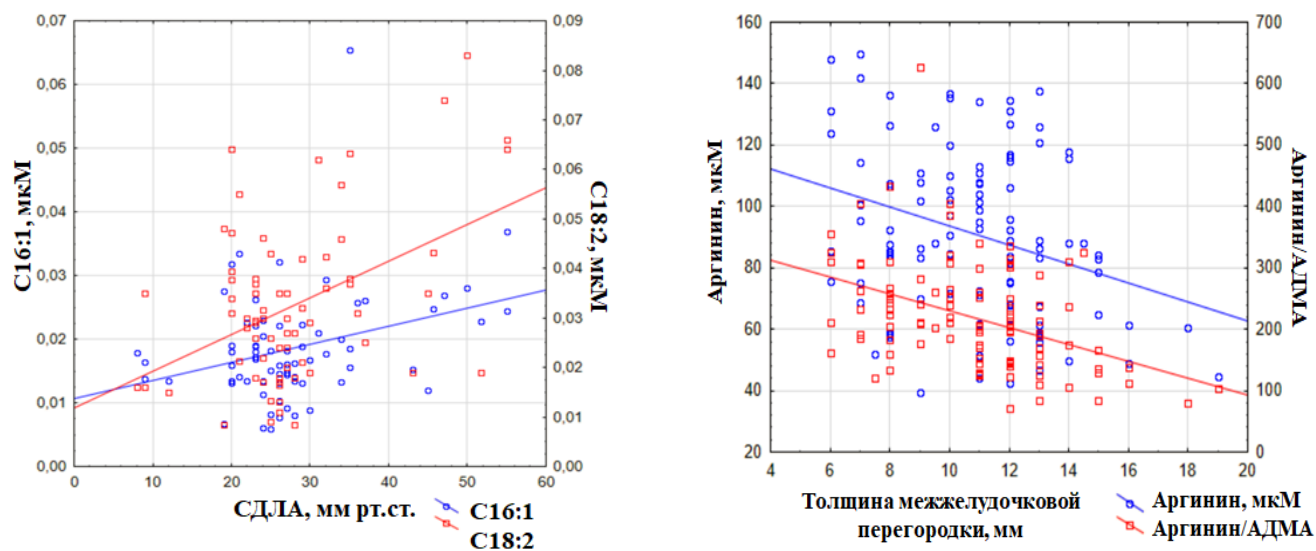
При проведении корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь уровня NTproBNP со следующими метаболитами: прямая связь с уровнем ацилкарнитинов С16:1 ($r=0,503$, $p<0,001$) и С18:2 ($r=0,439$, $p=0,005$), с уровнем антралиловой кислоты, маркера воспаления ($r=0,486$, $p=0,0001$), с уровнем метаболитов азотистого обмена - АДМА ($r=0,402$, $p=0,010$) и СДМА ($r=0,370$, $p=0,019$) и с уровнем промежуточного продукта биосинтеза тетрагидробиоптерина (ВН4) – неоптерина ($r=0,372$, $p=0,018$) (рисунок 5).

Наличие, подтвержденного по данным рентгенографии органов грудной клетки, застоя по малому кругу кровообращения было ассоциировано с более низкой концентрацией треонина ($p=0,003$). Изменение уровней циркулирующего треонина вероятно отражает декомпенсацию СН

и может быть в дальнейшем рассмотрено в качестве возможного маркера эффективности диуретической терапии на послегоспитальном этапе. Также о связи метаболитов кинуренинового пути с наличием застоя МКК свидетельствует заметное повышение концентрации кинуренина, 3-гидроксикинуренина и соотношения кинуренин/триптофан у пациентов с СН, находящихся на терапии петлевыми диуретиками.



C16:1 – гексадеценилкарнитин, NT-proBNP – натрий-уретический пептид, мкМ – микроМоль. Рисунок 5 – График регрессионной функции, характеризующий связь концентрации метаболита и уровня NT-proBNP в группе ХСН+АГ



C16:1 - гексадеценилкарнитин, C18:2 – линолеилкарнитин, АДМА – асимметричный диметиларгинин, мкМ – микроМоль, МЖП – межжелудочковая перегородка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Рисунок 6 – Корреляции значимых метаболитов с параметрами эхокардиографии в группе ХСН+АГ

Наибольший интерес в рамках ХСН, осложнившей течение АГ вызывает наличие корреляций исследуемых метаболитов (аргинина, соотношения аргинин/АДМА и ИОБА, ацилкарнитинов и метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана) с параметрами ремоделирования миокарда: показателями гипертрофии и дилатации, систолической и диастолической функции миокарда. Так с показателями диастолической дисфункции

коррелировали уровни С18ОН с Е ($r=0,568$, $p=0,034$), треонина с Е/А ($r=-0,530$, $p=0,011$); с систолической функцией миокарда с ФВ обратно коррелировал уровень антралиловой кислоты ($r=-0,313$, $p=0,049$); показателями ремоделирования миокарда: с МЖП с уровнем аргинина ($r=-0,345$, $p=0,029$), с уровнем соотношения аргинин/АДМА ($r=-0,431$, $p=0,006$) и с уровнем ИОБА ($r=-0,502$, $p<0,001$), с толщиной ЗС уровень ИОБА ($r=-0,459$, $p=0,003$), с ОТС уровень ИОБА ($r=-0,348$, $p=0,028$), с ММЛЖ уровни соотношения аргинин/АДМА и ИОБА ($r=-0,399$, $p=0,011$ и $r=-0,433$, $p=0,005$, соответственно), с ИММЛЖ уровень аргинина ($r=-0,343$, $p=0,030$), соотношения аргинин/АДМА ($r=-0,335$, $p=0,034$), ИОБА ($r=-0,504$, $p<0,001$) и уровень ТМАО ($r=0,337$, $p=0,033$), с ОЛП уровень 3-гидроксикинуренина и уровень соотношения аргинин/АДМА ($r=0,373$, $p=0,019$ и $r=-0,368$, $p=0,021$, соответственно); с уровнем СДЛА уровень С18:2 ($r=0,389$, $p=0,019$) и С16:1 ($r=0,339$, $p<0,005$), антралиловой кислоты ($r=0,365$, $p=0,029$) (рисунок 6).

Кроме прочего, следует отметить, что в исследовании была продемонстрирована положительная связь с показателем СРБ соотношения кинуренин/триптофан и метаболита кинуренин ($r=0,465$, $p=0,017$ и $r=0,549$, $p=0,004$, соответственно). Соотношение кинуренин/триптофан коррелировало с уровнем СОЭ ($r=0,411$, $p=0,041$), отрицательная связь была отмечена у метаболита ТМАО и аминокислоты аргинин с уровнем СОЭ ($r=-0,502$, $p=0,011$ и $r=-0,565$, $p=0,003$, соответственно). Наличие данной зависимости можно объяснить вкладом метаболитов триптофанового катаболизма в развитие системного низкоуровневого воспаления при СН. Согласно полученным результатам, представленные длинноцепочечные ацилкарнитины (С16:1, С18:2, С18ОН), метаболиты азотистого обмена (аргинин, соотношениями аргинин/АДМА и ИОБА), а также антралиловая кислота, отражающая системное воспаление могут быть предложены в качестве биомаркеров СН с ФВ не менее 45%, так как они отражают выраженность СН и степень миокардиального стресса, а также ремоделирование миокарда, свойственного для данного фенотипа СН.

Заключение

Выявлены ассоциации изучаемых метаболитов с основными клиническими и лабораторно-инструментальными критериями СН. Так с параметрами тяжести течения СН было ассоциировано повышением уровней антралиловой кислоты, соотношения кинуренин/триптофан, длинноцепочечных ацилкарнитинов С16:1 и С18ОН, а также снижением уровней ГАМК, аргинина и соотношения аргинин/АДМА. С повышенным уровнем NTproBNP было связано повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов (С16:1 и С18:2), метаболита катаболизма триптофана (антралиловая кислота), метаболита азотистого обмена (СДМА, АДМА), неоптерина. С параметрами ремоделирования коррелировали уровни метаболитов кинуренинового и серотонинового путей катаболизма триптофана, метаболитов обмена азота, а также ацилкарнитинов. В свою очередь, для пациентов с концентрической гипертрофией было

характерно повышение концентрация циркулирующих уровней 3-гидроксикунуренина и 3-гидроксиантралиловой кислоты, по сравнению с пациентами с концентрическим ремоделированием. Совокупность данных метаболитов может быть предложена к рассмотрению в качестве возможных биомаркеров СН.

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе метаболомного профиля выявлены метаболиты, повышение которых характерно для АГ: ацилкарнитинов, незаменимых, условно-заменимых и заменимых аминокислот, метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана, метаболитов азотистого обмена и норэпинефрина. Для пациентов с ХСН, осложнившей течение АГ характерно снижение концентраций в плазме крови треонина (Ме=97,7 мкМ), аргинина (М=78,6 мкМ), гистидина (М=39,0 мкМ), ацетилхолина (Ме=0,240 мкМ), соотношения аргинин/АДМА (Ме=150,2 мкМ) и ИОБА (Ме=0,717 мкМ); повышение концентраций кинуренина (Ме=966,9 мкМ), 3-гидроксикунуренина (Ме=1158,4 мкМ), 3-гидроксиантралиловой (Ме=22,24 мкМ) и антралиловой кислот (Ме=9,85 мкМ), 5-ГИУК (Ме=11,61 мкМ) и соотношения кинуренин/триптофан (Ме=0,0166 мкМ), АДМА (Ме=0,476 мкМ), СДМА (Ме=0,568 мкМ), ТМАО (Ме=4,8 мкМ), ГАМК (Ме=155,6 мкМ), биоптерина (Ме=1,76 мкМ) и неоптерина (Ме=8,9 мкМ), повышение концентрации длинноцепочечных ацилкарнитинов (С16:1, Ме=0,0189 мкМ; С18ОН, Ме=0,035 мкМ; С18:2, Ме=0,0008 мкМ).
2. Более тяжелое течение ХСН ассоциировано с повышением уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов С16:1 и С18ОН, антралиловой кислоты, соотношения кинуренин/триптофан, а также со снижением уровня аргинина и соотношения аргинин/АДМА
3. Выявлены корреляции уровней метаболитов кинуренинового и серотонинового путей катаболизма триптофана, метаболитов обмена азота, а также ацилкарнитинов со структурно-функциональными изменениями сердца (ГЛЖ, дилатацией полостей сердца, ДД) при СНсФВ и СНусФВ, осложнившей течение АГ, что отражает вклад нарушения метаболизма в формирование гипертрофии миокарда и развитие фиброза.
4. Определены метаболомные биомаркеры СНсФВ и СНусФВ, которые представлены маркерами эндотелиальной дисфункции: условно-заменимой аминокислотой - аргинин, а также соотношениями аргинин/АДМА и ИОБА; маркерами, отражающими нарушение окисления жирных кислот: длинноцепочечными ацилкарнитинами С16:1, С18ОН и С18:2; маркером, характеризующим хроническое системное воспаление - антралиловой кислотой. Суммарная панель данных метаболитов может быть рассмотрена в качестве биомаркера ХСН, осложнившей течение АГ с ФВ не менее 45%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определен набор метаболитов, представленный C16:1, C18OH и C18:2, антралиловой кислотой, аргинином, и соотношением аргинин/АДМА и ИОБА, который может лечь в основу разработки диагностической панели ХСН с ФВ не менее 45% на основе метаболомного профилирования.
2. Диагностическая метаболомная панель, включающая определение уровня аргинина, СДМА, ТМАО, соотношения аргинин/АДМА и ИОБА, треонина, гистидина, кинуренина, 3-гидрокскинуренина, 3-гидроксиантралиловой и антралиловой кислот, 5-ГИУК и соотношения кинуренин/триптофан, биоптерина и ацилкарнитина C16:1 и C18OH может рассматриваться в качестве маркера дополнительного фактора риска развития сердечной недостаточности.
3. Изменение концентрации циркулирующего треонина можно рассмотреть в качестве возможного маркера эффективности диуретической терапии на постгоспитальном этапе.
4. Выявленные нарушения метаболизма при дальнейшем изучении могут рассматриваться в качестве дополнительных путей терапевтического воздействия, что открывает новые возможности для персонализированного подхода в лекарственной терапии пациентов СНсФВ и СНусФВ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кривова А.В.**, Коробкова Е.О., Кожевникова М.В., Апполонова С.А., Кухаренко А.В., Ларцова Е.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Аминокислотный профиль пациентов с артериальной гипертензией, как маркер поражения органов мишеней // Сборник тезисов Национального Онлайн-Конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2020». Москва, 11-12 декабря 2020. С. 139.
2. **Кривова А.В.**, Коробкова Е.О., Кожевникова М.В., Апполонова С.А., Кухаренко А.В., Ларцова Е.В., Маркин П.А., Москалева Н.Е., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Ассоциация аминокислот с разветвленной боковой цепью с ремоделированием миокарда при артериальной гипертензии // Материалы VIII международного образовательного форума «Российские дни сердца». Санкт-Петербург, 22-24 апреля 2021. С. 66.
3. Kozhevnikova M.V.; Korobkova E.O.; **Krivova A.V.**; Appolonova S.A.; Kukharensko A.V.; Markin P.A.; Moskaleva N.E.; Privalova E.V.; Belenkov YU.N. Defining the amino acid profile in patients with atrial fibrillation associated with left heart remodeling // Abstracts of the Heart Failure 2021 and the World Congress on Acute Heart Failure. Online Congress, 29 June - 1 July 2021. С. 312-313.
4. Агеев А.А., Коробкова Е.О., **Кривова А.В.**, Кухаренко А.В., Апполонова С.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Метаболиты катаболизма триптофана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2021». Москва, 10 – 11 декабря 2021. С. 85.

5. **Кривова А.В.**, Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Зекцер В.Ю., Железных Е.А., Агеев А.А., Москалева Н.Е., Кухаренко А.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н. Ароматические аминокислоты: фенилаланин и тирозин у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. – 2022. - № 18(3). С. 297-305. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-05. [Scopus]
6. Агеев А.А., Кожевникова М.В., Абдуллаева Г.Б., Мусаева Л.М., Емельянов А., **Кривова А.В.**, Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Коробкова Е.О., Найманн Ю.И., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Impact of covid-19 and echocardiographic abnormalities on distant period in patients with heart failure // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Казань, 29 сентября – 1 октября 2022.* С. 682.
7. Кожевникова М.В., **Кривова А.В.**, Коробкова Е.О., Агеев А.А., Шестакова К.М., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // **Кардиология**. – 2022. - № 62(11). С. 40-48. DOI: 10.18087/cardio.2022.11.n2283. [Scopus]
8. Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., **Кривова А.В.**, Кухаренко А.В., Москалева Н.Е., Шестакова К.М., Месонжник Н.В., Агеев А.А., Болдин А.А., Брито А., Апполонова С.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии**. - 2023. – №19(3). - С. 230-239. DOI: :10.20996/1819-6446-2023-2894. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BNP	- Мозговой натрийуретический пептид	ИМТ	- Индекс массы тела
C16:1	- Гексадеценилкарнитин	ИОБА	- Индекс общей биодоступности аргинина
C18:2	- Линолеилкарнитин	ИОЛП	- Индекс объема левого предсердия
C18OH	- 3-гидроксиоктадуценилкарнитин	КМП	- Кардиомиопатия
E/A	- отношения показателей трансмитрального потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ	ЛЖ	- Левый желудочек
E/e'	- Отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу	ЛПВП	- Липопротеины высокой плотности
e'латер	- Латеральная скорость фиброзного кольца митрального клапана	ЛПНП	- Липопротеины низкой плотности
e'септ	- Септальная скорость фиброзного кольца митрального клапана	ЛПОНП	- Липопротеины очень низкой плотности
M	- Средние арифметические	МЖП	- Межжелудочковая перегородка
Me	- Медиана	МКК	- Малый круг кровообращения
NT-proBNP	- N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида	мкМ	- МикроМоль
NYHA	- Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация	ОЛП	- Объем левого предсердия
Q	- квартили	ОНМК	- Острое нарушение мозгового кровообращения
SD	- стандартные отклонения	ОТС	- Относительная толщина стенки
5-ГИУК	- 5-гидроксииндолуксусная кислота	ПД	- Пульсовое давление
АГ	- Артериальная гипертензия	СД	- Сахарный диабет
АД	- Артериальное давление	СДЛА	- Систолическое давление в легочной артерии
БЦА	- Брахицефальные артерии	СДМА	- Симметричный диметиларгинин
ВЭЖХ	- Высокоэффективная жидкостная хроматография	СН	- Сердечная недостаточность
ГЛЖ	- Гипертрофия левого желудочка	СНсФВ	- Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса
ЗС	- Задняя стенка	СНусФВ	- Сердечная недостаточность с умеренно-сниженной фракцией выброса
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца	СОЭ	- Скорость оседания эритроцитов
ИММЛЖ	- Индекс массы миокарда левого желудочка	СРБ	- С-реактивный белок
		ССЗ	- Сердечно-сосудистые заболевания
		ФВ	- Фракция выброса
		ХБП	- Хроническая болезнь почек
		ХСН	- Хроническая сердечная недостаточность
		ЧСС	- Частота сердечных сокращений
		ЭХО-КГ	- Эхокардиография