УДК 612.017.2:612.015.36:577.112.385.2

А. Р. Тарасевич, Д. А. Сурмач

Научный руководитель: к.м.н., доц. Е. М. Дорошенко

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Ресублика Беларусь

УРОВНИ АРГИНИНА И ЕГО МЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАК МАРКЕРОВ АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА СТРЕСС

Введение

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронических заболеваний почек, поиск удобных биомаркеров для мониторинга терапии и ранней диагностики остается актуальным направлением исследований. Метилированные аргинины, образующиеся при посттрансляционных модификаций остатков аргинина в белках и высвобождающиеся при протеолизе, обладают широким спектром эффектов, главным образом за счет вмешательства в систему синтеза оксида азота (NO) [3]. Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является конкурентным ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), его накопление в организме ведет к снижению биодоступности оксида азота, что непосредственно влияет на развитие дисфункции эндотелия [1, 4]. Симметричный диметиларгинин (SDMA) нарушает транспорт L-аргинина в клетки, конкурируя с аргинином за перенос через катионные аминокислотные транспортеры (CAT), которые обеспечивают поступление аргинина в эндотелиальные клетки. Поскольку синтез NO зависит от внутриклеточной концентрации аргинина, снижение его транспорта приводит к функциональному «голоданию» NO-синтазы и недостатку оксида азота, что вызывает каскад физиологических нарушений [2]. При окислительном стрессе и стрессе эндоплазматического ретикулума уровни ADMA и SDMA повышаются, усугубляя эндотелиальную дисфункцию и способствуют прогрессии ССЗ [3, 5]. Именно из-за этого уровни ADMA и SDMA являются удобным показателем для мониторинга состояния эндотелия и актуальным направлением для исследования. Соотношения Arg/ADMA и Arg/SDMA понижаются при этих заболеваниях [4].

Цель

Оценить уровни аргинина (Arg), симметричного диметиларгинина (SDMA) и асимметричного диметиларгинина (ADMA) и корреляции между ними в тканях структур головного мозга в условиях экспериментальной модели на животных.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на 20 самцах белых беспородных крыс массой 230±10 г, поделенных на 2 группы. Первую группу составили интактные животные; во вторую группу вошли 10 животных, испытывавших воздействие хронической гипотермии: плавание в холодной воде (12±2 °C) в течение 10 минут 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. Животные выводились из эксперимента спустя 1 час после вынужденного плавания [7].

Уровни свободных аминокислот и родственных соединений определяли в безбелковых экстрактах ткани структур головного мозга методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции [6].

Данные обрабатывали с использованием методов описательной статистики и парных сравнений по Стьюденту; результаты сравнений (статистическую значимость различий между группами) проверяли непараметрическим тестом Манна – Уитни. Корреляционные связи между определенными переменными в пределах групп определяли путем построения корреляционных матриц Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень аргинина в плазме крови при экспериментальной гипотермии был значимо выше, чем в контроле ($p<0,001$). В то же время уровни как SDMA, так и ADMA не имели статистически значимых различий с контролем ($p>0,05$) (таблица 1).

Соотношения Arg/ADMA и Arg/SDMA при стрессе, вызванном гипотермией, возрастали ($p<0,05$).

Таблица 1 – Уровни аргинина, ADMA и SDMA (мкМ) и величины соотношений концентраций Arg/ADMA и Arg/ SDMA в плазме крыс контрольной (группа 1) и опытной группой (группа 3) t-критерий Стьюдента

Показатели	Контроль, n=10	Опыт, n=10
Arg	299,8180 ± 20,6769	447,9045 ± 23,8791*
ADMA	0,7712 ± 0,0626	0,6843 ± 0,09
SDMA	2,2221 ± 0,109	2,1465 ± 0,1741
Arg/SDMA	135,6952 ± 7,4616	225,4519 ± 25,1202*
Arg/ADMA	413,8548 ± 42,1133	816,4477 ± 172,0254*

** – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).*

Значительное увеличение этих соотношений, при неизменности уровней ADMA и SDMA, свидетельствует о том, что изменения соотношений происходят за счет увеличения уровня Arg. Из-за увеличения биодоступности аргинина возможно повышение синтеза NO. В свою очередь NO является сильнейшим вазодилататором, и способствует поддержанию церебрального кровотока [2]. Неизменный уровень ADMA может свидетельствовать о том, что его образование при протеолизе белков эндотелия не повышен, если принять активность фермента диметиларгинин-диметиламиногидролазы (DDAH) неизменной [1]. Это обеспечивает более низкую степень ингибирующего влияния ADMA на активность NO-синтазы в данных условиях эксперимента. В то же время неизменный уровень SDMA свидетельствует о стабильной работе транспортных систем для аргинина [4], включая его экскрецию.

Исходя из этого можно утверждать, что повышение уровня аргинина в организме является защитной реакцией организма на стресс, а не изменением в ответ на возникшую патологию.

Выводы

Рост пула аргинина при отсутствии роста его метилированных производных свидетельствует об адаптационной реакции организма на стресс. Данный ответ организма обеспечивает высокую биодоступность NO и предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асимметричный диметиларгинин в качестве лабораторного критерия после корригирующей терапии у пациентов с аневризмой восходящего отдела грудной аорты / Т. Ф. Субботина, Н. Д. Гаврилюк, Т. А. Дружкова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – Т. 1, № 46. – С. 40–46. – DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0004.

2. L-аргинин и артериальная гипертензия: клинико-патогенетические взаимосвязи и коморбидность / В. А. Щербак, А. С. Медведева, Т. А. Аксенова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 1. – С. 32–41. – DOI: 10.29413/ABS.2024-9.1.4.

3. Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: a clinical approach / E. Oliva-Damaso, N. Oliva-Damaso, F. Rodriguez-Esparragon [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 15. – Article 3668. – DOI: 10.3390/ijms20153668.

4. Transcriptional control / J. Fernandez, A. B. Lopez, C. Wang [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 48. – С. 50000–50009. – DOI: 10.1074/jbc.M306045200.

5. Plasma dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness are related to atrial fibrillation in patients with embolic stroke / G. M. Grosse, S. Biber, J.-Th. Sieweke [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 3. – Art. № 730. – DOI: 10.3390/ijms20030730.