

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.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ТРИПТОФАНА И МЕТАБОЛИТОВ КИНУРЕНИНОВОГО И СЕРОТОНИНОВОГО ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

<i>Цель</i>	Сравнительный анализ содержания триптофана (Трп) и его метаболитов в сыворотке крови лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и пациентов с такими ССЗ, как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).
<i>Материал и методы</i>	В исследование был включен 131 участник: в группу АГ вошло 58 участников, среди которых 11 были с доказанным периферическим атеросклерозом, в группу ИБС вошли 46 человек, контрольная группа составила 27 участников без признаков ССЗ. Для измерения концентраций Трп и его метаболитов в плазме крови использовали сверхпроизводительную жидкостную хроматографию в сочетании с тройным квадрупольным анализатором.
<i>Результаты</i>	При сравнении трех групп было выявлено статистически значимое различие по уровню концентраций триптофана ($p=0,029$), кинуренина ($p<0,001$), соотношения кинуренин:Трп ($p<0,001$), хинолиновой ($p=0,007$) и кинурениновой ($p=0,003$) кислот, серотонина ($p<0,001$), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) ($p=0,011$). При дополнительном разделении группы пациентов с АГ на подгруппы без периферического атеросклероза и с доказанным периферическим атеросклерозом различия между группами сохранялись по уровням кинуренина, соотношения кинуренин:Трп, хинолиновой и кинурениновой кислот, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК). Также были выявлены взаимосвязи между концентрациями исследуемых метаболитов и лабораторно-инструментальными данными, в большей степени с маркерами воспаления.
<i>Заключение</i>	По результатам анализа содержания триптофана и его метаболитов в сыворотке крови у пациентов с ССЗ было выявлено нарастание уровней кинуренина, соотношения кинуренин:Трп, хинолиновой, кинурениновой кислот и 5-ГИУК, а также снижение концентраций триптофана и серотонина в группах АГ, АГ с наличием доказанного периферического атеросклероза и ИБС.
<i>Ключевые слова</i>	Триптофан; катаболизм триптофана; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца
<i>Для цитирования</i>	Kozhevnikova M.V., Krivova A.V., Korobkova E.O., Ageev A.A., Shestakova K.M., Moskaleva N.E. et al. Comparative analysis of tryptophan and downstream metabolites of the kynurenine and serotonin pathways in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(11):40–48. [Russian: Кожевникова М.В., Кривова А.В., Коробкова Е.О., Агеев А.А., Шестакова К.М., Москалева Н.Е. и др. Сравнительный анализ содержания триптофана и метаболитов кинуренинового и серотонинового путей у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2022;62(11):40–48].
<i>Автор для переписки</i>	Кривова Анастасия Викторовна. E-mail: krivovanastya@yandex.ru

Введение

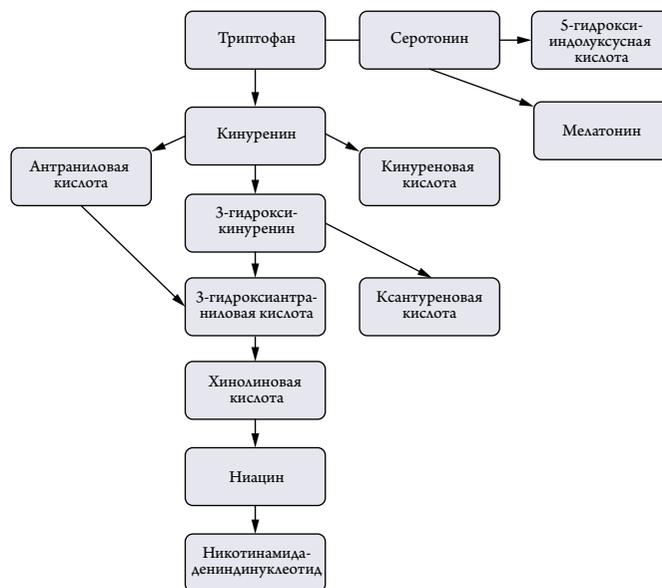
Исследования последних лет продемонстрировали участие провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании атеросклероза [1]. Более того, данные исследования SANTOS показали эффективность противовоспалительной терапии в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [2]. Предполагается, что повышение активности провоспалительных цитокинов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, усилению пролиферации гладкомышечных клеток и активации макрофагов [3]. Активация клеток сопровождается мета-

болическими изменениями, такими как альтернация гликолиза трикарбоновой кислоты, β -окисление и окислительное фосфорилирование жирных кислот, нарушение синтеза и метаболизма аминокислот. Одним из важных компонентов регуляции системного воспаления и иммунного ответа является катаболизм триптофана, сдвиг в метаболических путях которого возникает на более ранних, в том числе доклинических, этапах развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Триптофан (Трп) – одна из незаменимых аминокислот, которая в своей структуре содержит ароматическое ядро индола. Кинурениновый путь (КУП) является основным путем мета-

болизма Трп, при котором происходит разрушение индольного кольца вследствие окисления, катализируемого индоламин-2,3-диоксигеназой (ИДО) или триптофан-2,3-диоксигеназой с образованием кинуренина. В свою очередь, кинуренин, являясь субстратом для различных ферментов, превращается в антралиловую, кинуреновую, ксантуреновую и хинолиновую кислоты. В конечном счете завершением КУП является продукция кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАД+) из хинолиновой кислоты [4]. В меньшей степени Трп расходуется на образование серотонина и мелатонина с помощью фермента триптофангидроксилазы, тогда как часть идет на бактериальную деградацию, в результате чего образуются индольные кислоты и индол [4]. С учетом большого разнообразия производных триптофанового цикла, получаемых в ходе одного из трех путей превращения (кинуренинового, серотонинового и индольного) (рис. 1), вовлеченность метаболитов Трп в патологические процессы активно исследуется в настоящее время.

Так, в настоящее время наиболее хорошо изучена роль метаболитов серотонинового пути при невропсихических заболеваниях, таких как шизофрения, депрессивные расстройства, хроническая бессонница, нарушения когнитивных функций и т. д. [5–8]. Также в последние годы исследование роли Трп при системном воспалении получает широкое распространение в области ССЗ [9–11]. Наибольший интерес в регуляции воспаления представляет изучение активности КУП. Считается, что активация провоспалительными цитокинами экспрессии фермента ИДО способствует распаду Трп по КУП с увеличением продукции хинолиновой и ксантуреновой кислот. Кроме того, увеличивается и экспрессия фермента кинуренинмонооксигеназы, приводящей к повышенному образованию хинолиновой и ксантуреновой кислот. Стоит отметить, что последняя вносит существенный вклад в развитие метаболического синдрома и диабета [4]. Сдвиг метаболизма Трп в сторону КУП, обусловленный активацией цитокинов, дает возможность предположить, что метаболиты КУП могут являться отражением системного воспаления и их концентрации в плазме крови могут изменяться при ССЗ, что, в свою очередь, может помочь выявить эти заболевания на более ранних стадиях. Несмотря на то, что исследования катаболизма Трп при ССЗ получают все большее распространение, работ по сравнительному анализу содержания метаболитов у клинически здоровых людей, пациентов с факторами риска развития атеросклероза и пациентов с клинически выраженным атеросклерозом не проводилось. Это позволило сформулировать гипотезу: по мере развития и прогрессирования ССЗ уровень метаболитов Трп будет прогрессивно изменяться, а значит, уже на ранней (доклинической) стадии заболева-

Рисунок 1. Кинурениновый и серотониновый пути катаболизма триптофана



ния, концентрация циркулирующих метаболитов может явиться индикатором болезни.

Цель

Сравнительный анализ содержания Трп и его метаболитов в сыворотке крови у пациентов с ССЗ (артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС)) и у лиц без признаков ССЗ.

Материал и методы

В рамках представленного исследования был обследован 131 пациент на базе отделения кардиологии № 1 УКБ № 1 Сеченовского университета в период с 2018 по 2020 г. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского университета, исследование соответствовало этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей, изложенных в Хельсинкской декларации. Группу контроля составили лица без ССЗ (n=27, группа 1). В исследование были включены пациенты с АГ (n=58, группа 2) и пациенты с ИБС (n=46, группа 3). В группы АГ и ИБС пациенты включались при наличии верифицированного диагноза АГ или ИБС в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [12, 13]. Для выявления атеросклероза периферических артерий проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей, благодаря чему в группе АГ идентифицировано 11 пациентов с наличием стенозирующего периферического атеросклероза. Для визуализации и оценки степени поражения коронарных артерий (КА) проводилась коронароангиография (КАГ) или мультиспиральная ком-

пьютерная томография (МСКТ), в зависимости от предтестовой вероятности (ПТВ) ИБС, которая рассчитывалась с помощью шкалы CAD Consortium [14].

К критериям невключения относились вторичные формы АГ, острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, приобретенные и врожденные пороки сердца, гемодинамически значимые клапанные поражения, кардиомиопатии, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, хронические вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы в стадии обострения, хроническая болезнь почек 4–5-й стадии.

Всем пациентам проводили оценку антропометрических показателей, общеклиническое обследование (измерение офисного систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), биохимический и гормональный анализы крови, эхокардиография) (см. табл. 1 и 2, представленные в дополнительных материалах на сайте журнала). В обеих группах число мужчин и женщин было сопоставимым, однако группы различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и наличию дислипидемии. На момент включения в исследование среди

пациентов с АГ комбинированную антигипертензивную терапию получали 58,6%: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (75,9%), β-блокаторы (БАБ) (43,1%), блокаторы кальциевых каналов (БКК) (22,4%), диуретики (34,5%). Пациенты с ИБС находились на терапии: иАПФ или БРА (60,9%), БАБ (63,0%), БКК (19,6%), диуретики (28,3%), антиагреганты (65,2%). Гиполипидемическую терапию получали 34,5% в группе АГ и 65,2% в группе ИБС.

Профилирование метаболитов, связанных с катаболизмом триптофана, было проведено в Лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Университет им. И. М. Сеченова). Для проведения метаболомного анализа проводился забор венозной крови утром натощак в две пробирки, содержащие дегидратдикалиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Для оценки профиля продуктов распада триптофана проводили количественное определение эндогенных соединений кинуренинового и серотонинового путей (рис. 1). Количественный анализ выполняли с использованием смеси изотопно-меченых стандартов исследуемых соединений.

Таблица 1. Различия уровня Трп и его производных между группой контроля и группами с ССЗ: АГ без атеросклероза, АГ с доказанным периферическим атеросклерозом и ИБС

Метаболиты	Группа 1 (контроль; n=27)	Группа 2а (АГ без атеросклероза; n=47)	Группа 2б (АГ с атеросклерозом; n=11)	Группа 3 (ИБС; n=46)	Р
Трп	49 823,09 (45 302,29;55278,25)	47 192,10 (41 652,91;51 621,69)	45 930,12 (42 207,88;52 200,23)	45 323,39 (40 254,81;49 533,31)	0,068 ^а
Кинуренин	1204,02 (979,91;1368,74)	1304,26 (1092,89;1477,26)	1513,81 (1261,41;1720,65)	1491,02 (1302,16;1656,96)	<0,001 ^а P ₁₋₃ =0,002 ^б P _{2а-3} =0,033 ^б
Соотношение кинуренин:Трп	0,0224 (0 0,0195; 0,0264)	0,0272 (0,0243; 0,0311)	0,0339 (0,0265;0,0384)	0,0320 (0,0282; 0,0370)	<0,001 ^а P _{1-2а} =0,049 ^б P _{1-2б} =0,002 ^б P ₁₋₃ <0,001 ^б P _{2а-3} =0,008 ^б
Хинолиновая кислота	53,31 (41,53;78,26)	65,23 (48,09;90,05)	91,24 (64,96;130,09)	78,98 (60,17;108,30)	0,003 ^а
Антралиловая кислота	7,89 (4,53;10,16)	10,02 (6,22;12,84)	13,32 (7,11;16,45)	10,56 (6,82;14,76)	0,056 ^а
Ксантуруновая кислота	16,43 (10,08;32,14)	15,82 (8,55;30,27)	25,01 (7,13;29,34)	19,57 (9,95;30,51)	0,818 ^а
Кинуреновая кислота	13,37 (9,95;16,69)	13,25 (10,90; 18,95)	17,38 (12,47; 23,84)	17,16 (13,96;20,33)	0,004 ^а P ₁₋₃ =0,023 ^б
Серотонин	77,28 (24,09;182,43)	45,04 (14,72;105,65)	31,52 (19,39;77,08)	14,34 (7,26;44,27)	<0,001 ^а P ₁₋₃ =0,009 ^б
5-ГИУК	11,98 (9,93;15,56)	14,6 (10,07;17,93)	17,61 (15,08;24,45)	16,03 (13,72;22,56)	0,002 ^а

^а – критерий Краскела–Уоллиса, ^б – критерий апостериорного попарного сравнения групп с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Данные представлены в виде Ме (Q1 – Q3). АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Трп – триптофан, 5-ГИУК – 5-гидроксииндолуксусная кислота.

АТТЕНТО®

амлодипин + оллесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:



Эффективное снижение АД^{1,2}



Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Краткая инструкция по медицинскому применению Аттенто® (фиксированная комбинация оллесартана медоксомила и амлодипина 20+5, 40+5, 40+10 мг)
Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии оллесартана медоксомилом или амлодипином). **Способ применения и дозы.** Препарат Аттенто® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг; оллесартана медоксомила - 40 мг. **Противопоказания:** гиперчувствительность к оллесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина на менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы. Применение препарата Аттенто® у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения. Препарат Аттенто® не следует применять для купирования гипертонического криза. **Нежелательные реакции:** Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттенто® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).

Более подробная информация об Аттенто® содержится в общей характеристике лекарственного препарата ЛП-№(000590)-(PF-RU)-180222.

* Оллесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней АД – артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

RU-ATT-04-2022-V01-print Дата утверждения 09.2022

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

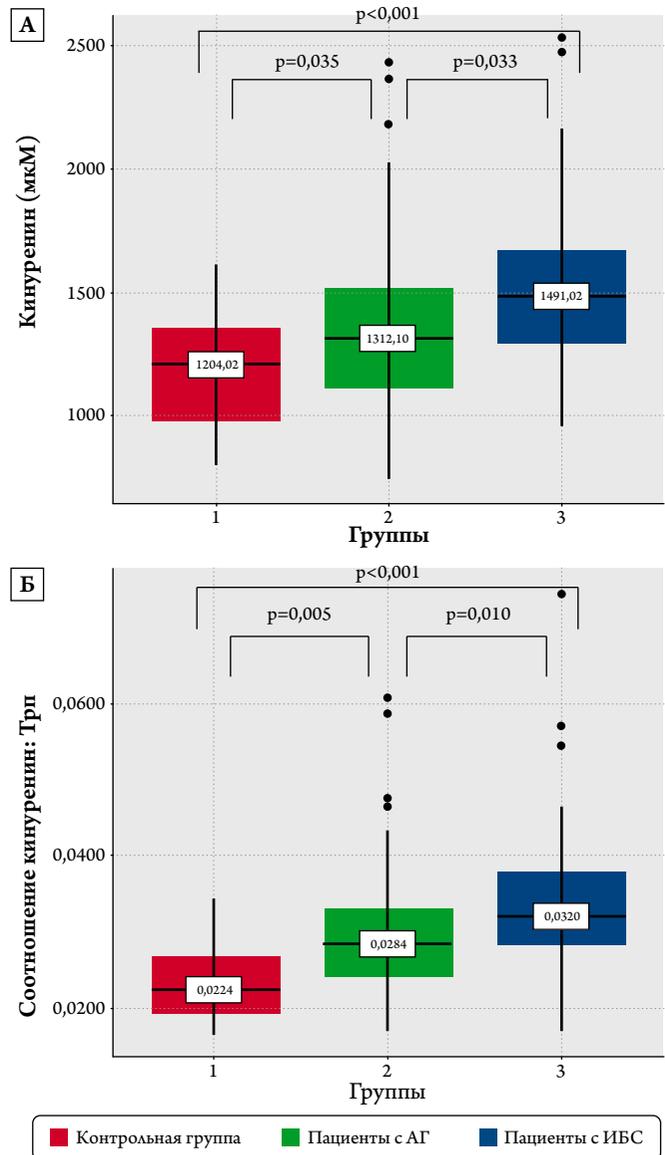
Инструментальный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии проводили с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200, соединенного с трехкврупольным масс-спектрометром 6450C (Agilent Technologies, PaloAlto, CA, США). Хроматографическое разделение выполняли на колонке Discovery PFP HS F 52,1 × 150,3 мкм (SupelcoInc, США) с использованием предколонки Waters WAT084560 (WatersInc. США) (см. протокол проведения метаболомного анализа, представленный в дополнительных материалах на сайте журнала).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). В дополнительных таблицах 1 и 2 представлены описательные данные. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) или числа и пропорций (%). Сравнение трех групп по количественному показателю выполнялось с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Попарные апостериорные («post-hoc») сравнения групп между собой проводились с использованием критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального) или коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении). Многофакторный анализ проводился с помощью метода линейной регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе данных было выявлено, что больные всех групп были сопоставимы по полу, однако группы пациентов с АГ и ИБС относились к более старшей возрастной когорте (см. табл. 1, представленную в дополнительных материалах на сайте журнала). Следует отметить, что наиболее существенное повышение уровней метаболитов триптофана, за исключением самого триптофана и серотонина, уровни которых понижались, было отмечено в группе ИБС. При сравнении трех групп было выявлено статистически значимое различие по уровню концентраций Трп ($p = 0,029$), кинуренина ($p < 0,001$), соотношения кинуренин:Трп ($p < 0,001$), хинолиновой ($p = 0,007$) и кинурениновой ($p = 0,003$) кислот, серотонина ($p < 0,001$), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) ($p = 0,011$) между группой контроля и пациентами с АГ и ИБС. При проведении попарного сравне-

Рисунок 2. Диаграммы уровня концентрации кинуренина (А) и соотношения кинуренин:Трп (Б) в зависимости от группы



АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Трп – триптофан.

ния групп было выявлено значимое различие между всеми тремя группами по уровням кинуренина ($p_{1-2} = 0,035$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,033$) и соотношения кинуренин:Трп ($p_{1-2} = 0,005$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,010$) (рис. 2), между группами контроля и ИБС по уровням Трп ($p_{1-3} = 0,024$), хинолиновой кислоты ($p_{1-3} = 0,005$), кинурениновой кислоты ($p_{1-3} = 0,003$), серотонина ($p_{1-3} < 0,001$), 5-ГИУК ($p_{1-3} = 0,008$), между группами контроля и АГ по уровню хинолиновой кислоты ($p_{1-2} = 0,036$) и между группами АГ и ИБС по уровню серотонина ($p_{2-3} = 0,002$).

Учитывая полученные данные, мы дополнительно проанализировали уровни концентраций Трп и его производных у здоровой группы и пациентов с ССЗ на различных стадиях атеросклеротического поражения. В соответствии с этим среди пациентов с ССЗ были выделены

группы АГ без атеросклероза (n=47), АГ с доказанным периферическим атеросклерозом (n=11) и ИБС (n=46). Значимые различия между группами сохранялись по уровням кинуренина, серотонина, хинолиновой кислоты, 5-ГИУК и соотношению кинуренин:Трп. Уровень значимости различий по концентрации триптофана снизился, однако сохранялась тенденция к различиям между группами. При сравнении группы АГ с наличием доказанного атеросклероза периферических артерий выявлено статистически значимое различие по уровню соотношения кинуренин:Трп с группой контроля (p=0,002), при сравнении группы АГ без атеросклероза с группой ИБС выявлено статистически значимое различие по уровню кинуренина и соотношению кинуренин:Трп (p=0,033 и p=0,008 соответственно). Интересно отметить, что между группами АГ с атеросклерозом и пациентами с ИБС различий в циркулирующих метаболитах не выявлено (табл. 1).

Взаимосвязи между концентрациями исследуемых метаболитов и лабораторно-инструментальными показателями были исследованы с помощью корреляционного анализа выявленные корреляционные связи представлены на рисунке 3.

В связи с тем, что участники контрольной группы были несколько моложе пациентов с сердечно-сосудистой патологией, нами дополнительно была проведена статистическая обработка данных, которая выявила лишь слабую или умеренную взаимосвязь уровней циркулирующих метаболитов с возрастом, а полученные регрессионные модели с поправкой на возраст сохраняли статистическую значимость.

Обсуждение

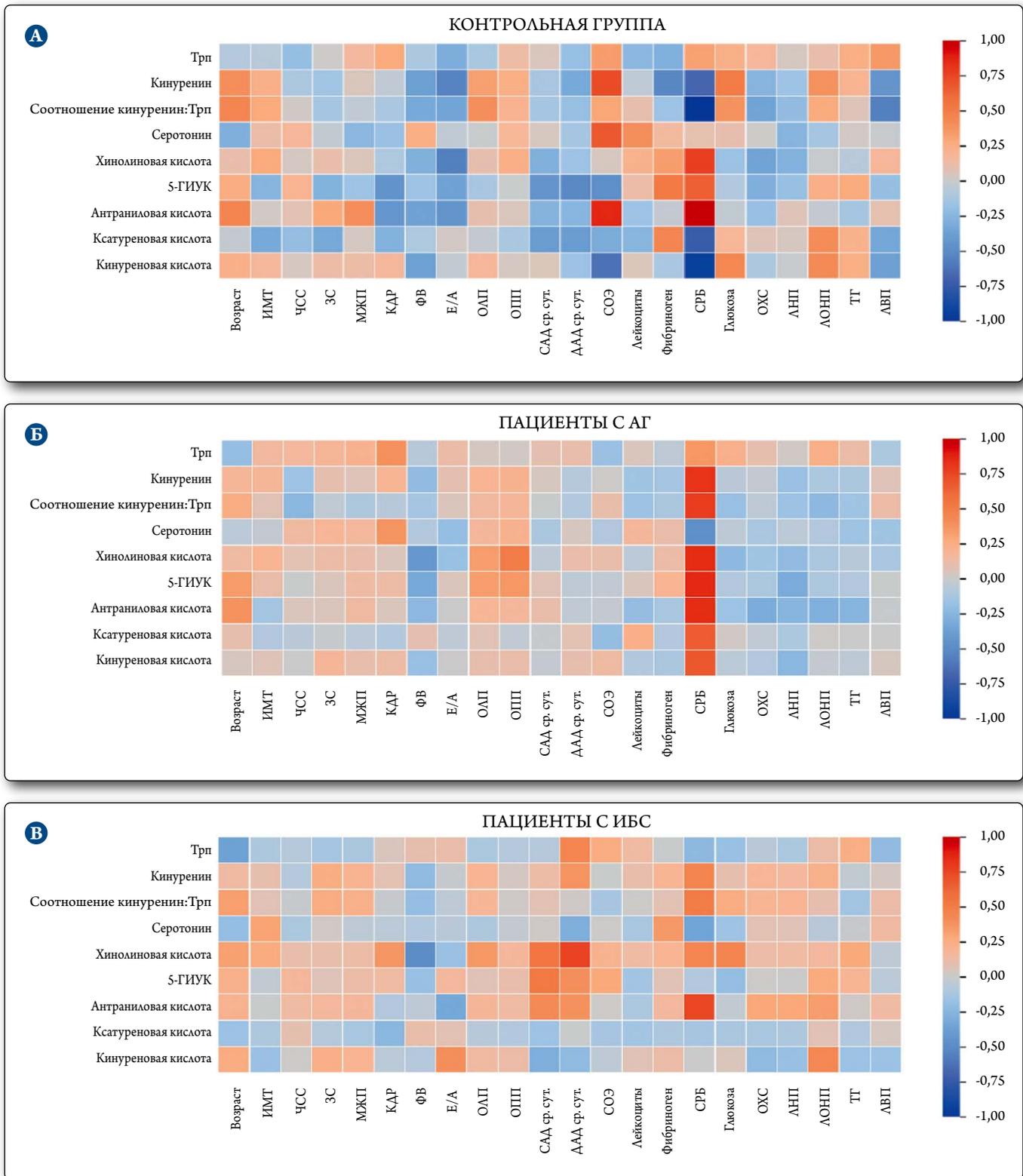
Согласно современным представлениям, низкоуровневое системное воспаление служит одним из ключевых механизмов прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции (ЭД). Повреждение эндотелия кровеносных сосудов запускает процесс иммунного ответа, что приводит к активации цитокинов, Т-клеток и дальнейшему усугублению ЭД. Среди провоспалительных цитокинов особое внимание уделяется интерлейкину-6 (ИЛ-6) и интерферону- γ , которые действуют как медиаторы и индукторы метаболизма триптофана [11]. При этом продукты катаболизма Трп, такие как кинуренин, рассматриваются как регуляторы иммунных реакций, способствующие дифференцировке регуляторных Т-клеток. Следовательно, изучение особенностей метаболизма триптофана может быть предложено для поиска новых маркеров ССЗ и возможных терапевтических мишеней [14–18].

В физиологических условиях из Трп происходит образование никотиновой кислоты (витамина В3), а значит,

Трп опосредованно через ниацин способен положительно влиять на углеводный обмен, липидный профиль, микроциркуляцию (сосудорасширяющее действие), способствовать клеточному энергетическому гомеостазу в форме НАД⁺, который является распространенным окислительно-восстановительным кофактором в различных биологических процессах [19]. Вместе с тем снижение концентрации Трп и преобладание других подпутей КУП при ССЗ способствует снижению концентрации ниацина. С другой стороны, роль остальных метаболитов основного пути деградации триптофана в развитии и прогрессировании ССЗ, в том числе и атеросклерозе, до конца не изучена. Однако есть предположения, что некоторые метаболиты КУП (кинуренин, ксантуреновая кислота) могут способствовать регуляции сосудистого тонуса, особенно при воспалении [20]. Интересным представляется экспериментальное исследование на мышах, которое показало, что дефицит ИДО в гладкомышечных клетках сосудов способствует кальцификации и нестабильности атеросклеротической бляшки. С другой стороны, введение кинуренина посредством внутрибрюшинной инъекции замедляло прогрессирование кальцификации интимы сосудов [21]. Ассоциация метаболитов КУП и системного воспалительного ответа была продемонстрирована в исследовании Farouk A. с соавт. при операции аортокоронарного шунтирования [22]. Отмечалось повышение интраоперационных уровней кинуренина, ИЛ-6 и лейкоцитов в плазме крови, в то же время, отношение Трп:кинуренин было снижено, а также выявлены положительная корреляция лейкоцитов с ИЛ-6 и отрицательная корреляционная связь с отношением Трп:кинуренин.

Полученные в настоящем исследовании результаты продемонстрировали значимую альтернатию уровней всех метаболитов КУП и серотонина у пациентов с ССЗ по сравнению со здоровыми добровольцами. Более того, в поперечном сравнении уровни пяти метаболитов и соотношения кинуренин:Трп постепенно увеличивались у пациентов с АГ без признаков атеросклероза, АГ с клиническими признаками атеросклероза периферических артерий и у пациентов с ИБС. Также нами выявлены положительные корреляционные связи метаболитов КУП с таким показателем воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), в группах АГ и ИБС. Интересно, что возраст пациентов в исследуемых группах положительно коррелировал с содержанием метаболитов кинуренинового и серотонинового путей и отрицательно коррелировал с уровнем Трп. Эти результаты согласуются с несколькими клиническими исследованиями [14–18, 22, 23]. Так, в исследовании Wirleitner В. с соавт. было продемонстрировано снижение концентрации Трп и повышение концентрации кинуренина и кинуренин-трипто-

Рисунок 3. Корреляционные связи между концентрациями Трп, его метаболитов и лабораторно-инструментальными показателями: (А) для группы контроля; (Б) для группы АГ; (В) для группы ИБС



Сила корреляционной связи и ее направленность показана интенсивностью цвета: красный – сильная положительная взаимосвязь, синий – сильная отрицательная взаимосвязь. АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, Е/А – отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения левого желудочка, ЗС – задняя стенка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела; КДР – конечно-диастолический размер, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОЛП – объем левого предсердия, ОПП – объем правого предсердия, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С – реактивный белок, ТГ – триглицериды, Трп – триптофан, ТТГ – тиреотропный гормон, ФВ – фракция выброса, 5 – ГИУК – 5- гидроксининдолуксусная кислота.

фанового отношения в крови у пациентов с ИБС и атеросклерозом КА, подтвержденным по данным КАГ [23]. В другом многоцентровом рандомизированном исследовании PREDIMED была показана прогностическая роль кинуриновой кислоты и Трп в отношении развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда или любая другая причина сосудистой смерти) у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [14]. В отличие от ранее проведенных исследований мы изучали уровни метаболитов, связанных с катаболизмом триптофана на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, показав, что первые изменения происходят уже на ранней стадии доклинического проявления атеросклероза и усугубляются по мере прогрессирования ССЗ.

Хотя в нашем и ряде других исследований показано, что уровни триптофана и его метаболитов зависят от возраста [24, 25], важно отметить, что при проведении анализа с поправкой на возраст различия по уровням метаболитов в исследуемых группах сохранялись.

Серотониновый путь катаболизма Трп также представляет отдельный научный интерес. Так, серотонин, воздействуя на серотониновые рецепторы, способен влиять на сосудистый тонус, что, в свою очередь, вызывает тахикардию с предшествующей краткой рефлекторной брадикардией, повышение сократимости предсердий, развитие предсердных аритмий и легочной артериальной гипертензии через воздействие на сократимость гладких мышц и ремоделирование сосудов [4]. Однако большая часть серотонина в крови адсорбируется тромбоцитами и его уровень в плазме крови непостоянен. Тем не менее в нашем исследовании показано значимое различие уровня серотонина и ее производного 5-ГИУК между пациентами с ССЗ и здоровыми добровольцами.

Таким образом, в представленном исследовании мы попытались ответить на вопросы, с чем в большей степени ассоциировано изменение концентрации метаболитов Трп: с артериальной гипертензией или атеросклерозом и на каком этапе сердечно-сосудистого континуума появляются значимые изменения. Продемонстрированные различия концентраций Трп и его метаболитов между группой АГ, группой АГ с доказанным атеросклерозом периферических артерий и ИБС позволили предположить, что метаболиты Трп в большей степени связаны с развитием атеросклероза, что позволяет рассмотреть их в качестве ранних маркеров атеросклероза. Мы не можем полностью исключить влияния на изучаемые метаболиты начальных атеросклеротических изменений в выделенной подгруппе АГ без атеросклероза, у которых отсутствовали клинические проявления атеросклероза. Также обращает на себя внима-

ние наличие ассоциации метаболитов КУП с маркерами воспаления у пациентов ИБС, что косвенно подтверждает взаимосвязь катаболизма Трп и воспаления. Таким образом, дальнейшее изучение регуляции катаболизма Трп может открыть новые терапевтические мишени в лечении и профилактике ИБС.

Выводы

Результаты нашего исследования показывают, что по мере развития и прогрессирования ССЗ происходит постепенное усугубление нарушений в КУП, как одним из основных этиологических факторов системного воспаления. По результатам анализа изменений содержания триптофана и его метаболитов в сыворотке крови у пациентов с ССЗ мы выявили последовательное нарастание уровней кинуренина, соотношения кинуренин:Трп, хинолиновой, кинурениновой и 5-ГИУК и снижение концентраций триптофана и серотонина в группах АГ, АГ с наличием доказанного периферического атеросклероза и ИБС. Продемонстрированная нами зависимость, является основой для дальнейшего исследования данных метаболитов, как потенциальных маркеров развития раннего атеросклероза, так и возможных мишеней для терапевтического воздействия.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшое количество участников и отсутствие рандомизации. Также к ограничениям можно отнести небольшую выборку подгруппы АГ с атеросклерозом периферических артерий и невозможность полностью исключить влияния на изучаемые метаболиты начальных атеросклеротических изменений в выделенной подгруппе АГ без атеросклероза. С другой стороны, преимущество нашей работы заключается в более жестких рамках отбора пациентов в исследование, а именно исключение любых состояний, связанных с воспалительным процессом (онкология, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания дыхательной и желудочно-кишечной систем), что позволяет исключить возможное влияние других провоспалительных состояний на изменения метаболизма триптофана и интерпретировать результаты с позиции ассоциации с наличием атеросклероза.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке Сеченовского университета.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 27.08.2022

- Nitz K, Lacy M, Atzler D. Amino Acids and Their Metabolism in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(3):319–30. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311572
- Anti-inflammatory therapy with kanakinumab for the treatment of atherosclerosis-related diseases: results of a double-blind placebo-controlled study CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study). *Evidence-based Cardiology*. 2017;10(3):11–6. [Russian: Противовоспалительная терапия канакинумабом для лечения заболеваний, обусловленных атеросклерозом: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study). *Доказательная кардиология*. 2017;10(3):11–6]
- Lutgens E, Atzler D, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2019;40(48):3937–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz283
- Getsina M.L., Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. The role of human and microbial metabolites of triptophane in severe diseases and critical ill (review). *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):92–102. [Russian: Гецина М.Л., Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Роль общих для человека и микробиоты метаболитов триптофана при тяжелых заболеваниях и критических состояниях (обзор). *Клиническая практика*. 2020;11(1):92–102]. DOI: 10.17816/clinpract19068
- Wei J, Zhang Z, Du Y, Yang X, Zhao L, Ni P et al. A combination of neuroimaging and plasma metabolomic analysis suggests inflammation is associated with white matter structural connectivity in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2022;318:7–15. DOI: 10.1016/j.jad.2022.08.108
- Mendelsohn D, Riedel WJ, Sambeth A. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009;33(6):926–52. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.03.006
- Hue JJ, Graor H, Zarei M, Katayama ES, Ji K, Hajihassani O et al. IDO1 is a therapeutic target for pancreatic cancer-associated depression. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2022;MCT-22-0055. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0055
- Weinlich G, Murr C, Richardsen L, Winkler C, Fuchs D. Decreased Serum Tryptophan Concentration Predicts Poor Prognosis in Malignant Melanoma Patients. *Dermatology*. 2007;214(1):8–14. DOI: 10.1159/000096906
- Jamshed L, Debnath A, Jamshed S, Wish JV, Raine JC, Tomy GT et al. An Emerging Cross-Species Marker for Organismal Health: Tryptophan-Kynurenine Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(11):6300. DOI: 10.3390/ijms23116300
- Karimi Z, Chenari M, Rezaie F, Karimi S, Parhizgari N, Mokhtari-Azad T. Proposed Pathway Linking Respiratory Infections with Depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2022;20(2):199–210. DOI: 10.9758/cpn.2022.20.2.199
- Pertovaara M, Raitala A, Juonala M, Lehtimäki T, Huhtala H, Oja SS et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme activity correlates with risk factors for atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clinical and Experimental Immunology*. 2007;148(1):106–11. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03325.x
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
- Yu E, Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Zheng Y, Toledo E, Clish CB et al. Increases in Plasma Tryptophan Are Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) Study. *The Journal of Nutrition*. 2017;147(3):314–22. DOI: 10.3945/jn.116.241711
- Polyzos KA, Ketelhuth DFJ. The role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in cardiovascular disease: An emerging field. *Hämostaseologie*. 2015;35(2):128–36. DOI: 10.5482/HAMO-14-10-0052
- Murr C, Grammer TB, Kleber ME, Meintzer A, März W, Fuchs D. Low serum tryptophan predicts higher mortality in cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(3):247–54. DOI: 10.1111/eci.12402
- Song P, Ramprasath T, Wang H, Zou M-H. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(16):2899–916. DOI: 10.1007/s00018-017-2504-2
- Gáspár R, Halmi D, Demján V, Berkecz R, Pipicz M, Csont T. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;12:768560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768560
- Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Molecular Psychiatry*. 2020;25(1):131–47. DOI: 10.1038/s41380-019-0414-4
- Fazio F, Carrizzo A, Lionetto L, Damato A, Capocci L, Ambrosio M et al. Vasorelaxing Action of the Kynurenine Metabolite, Xanthurenic Acid: The Missing Link in Endotoxin-Induced Hypotension? *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:214. DOI: 10.3389/fphar.2017.00214
- Ouyang L, Yu C, Xie Z, Su X, Xu Z, Song P et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Deletion-Mediated Kynurenine Insufficiency in Vascular Smooth Muscle Cells Exacerbates Arterial Calcification. *Circulation*. 2022;145(24):1784–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057868
- Farouk A, Hamed RA, Elsayy S, Abd El Hafez NF, Mof-tah FM, Nassar MAY et al. Measuring the Systemic Inflammatory Response to On- and Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgeries Using the Tryptophan/Kynurenine Pathway. *Journal of Investigative Surgery*. 2022;35(8):1621–5. DOI: 10.1080/08941939.2022.2084188
- Wirleitner B, Rudzite V, Neurauter G, Murr C, Kalnins U, Erglis A et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease: Tryptophan in coronary heart disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33(7):550–4. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01186.x
- Herberth G, Offenberg K, Rolle-Kampczyk U, Bauer M, Otto W, Röder S et al. Endogenous metabolites and inflammasome activity in early childhood and links to respiratory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(2):495–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.022
- Trabado S, Al-Salameh A, Croixmarie V, Masson P, Corruble E, Fève B et al. The human plasma-metabolome: Reference values in 800 French healthy volunteers; impact of cholesterol, gender and age. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0173615. DOI: 10.1371/journal.pone.0173615