

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

Тарасевич А.Р., Сурмач Д.А., Дорошенко Е.М.

*Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. 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 счёт вмешательства в систему синтеза оксида азота (NO) [7]. 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 [3, 5]. 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 [4]. При окислительном стрессе и стрессе эндоплазматического ретикулума уровни ADMA и SDMA повышаются, усугубляя эндотелиальную дисфункцию и способствуют прогрессии ССЗ [7, 6]. 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 [5].

Цель. Определить 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, поделённых на 2 группы. Первую группу составили интактные животные; во вторую группу вошли 10 животных, испытывавших воздействие хронической гипотермии: плавание в холодной воде ($12 \pm 2^\circ\text{C}$) в течение 10 минут 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. Животные выводились из эксперимента спустя 1 час после вынужденного плавания [1].

Уровни свободных аминокислот и родственных соединений определяли в безбелковых экстрактах ткани структур головного мозга методом обращенно-

фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции [2].

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 ($p < 0,05$).

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 [4]. Неизменный уровень ADMA может свидетельствовать о том, что его образование при протеолизе белков эндотелия не повышен, если принять активность фермента диметиларгинин-диметиламиногидролазы (DDAH) неизменной [3].

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

	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*

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

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 [5], 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние холодового стресса и острой алкогольной интоксикации на аминокислоты с разветвлённой углеродной цепью в тимусе крыс / Н. А. Валько, А. А. Дробышевская, Т. Р. Блошко [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 29 янв. 2026 г. / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2026. – С. 58-60.
2. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556.
3. Субботина, Т. Ф. 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.
4. L-аргинин и артериальная гипертензия: клиничко-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.
5. Fernandez, J. Transcriptional control of the arginine/lysine transporter, Cat-1, by physiological stress / J. Fernandez, A. B. Lopez, C. Wang [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 48. – P. 50000–50009. – doi: 10.1074/jbc.M306045200.
6. 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, J. Martens-Lobenhoffer [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 3. – Art. 730. – doi: 10.3390/ijms20030730.
7. 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. – Art. 3668. – doi: 10.3390/ijms20153668.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ МОДУЛЯТОРОВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО pH И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК IN VITRO

Терпинская Т.И., Полукошко Е.Ф.

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь*

Актуальность. Кислотно-щелочной гомеостаз является фундаментальным условием для поддержания жизнеспособности и роста клеток.