

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.2.63>

О. В. Панасюк, Э. В. Могилевец, А. В. Наумов, А. В. Копыцкий

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА ПУЛ АМИНОКИСЛОТ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО РОЛИ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Прогрессирующее течение заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) приводит к развитию перемежающейся хромоты, критической ишемии и гангрене, по поводу которой выполняются ампутации. Реваскуляризирующие операции позволяют избежать потери конечности, однако их результаты нельзя назвать удовлетворительными. Аминокислоты по-разному влияют на развитие и течение атеросклероза, поэтому некоторые из них могут рассматриваться в качестве предикторов развития послеоперационных осложнений у пациентов с ЗАНК.

Цель исследования: проанализировать влияние реваскуляризирующих операций на показатели пула аминокислот у пациентов с ЗАНК и определить корреляцию данных показателей с частотой развития послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. Было обследовано 133 пациента с ЗАНК. Возраст исследуемых составил 63 [57; 68] лет. Все пациенты были с хронической артериальной недостаточностью. Уровни аминокислот и их производных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты и обсуждение. После выполненной реваскуляризации статистически достоверные изменения были выявлены в показателях следующих аминокислот: Hcy, gGluCys, Asn, Gln, His, 1MHis, H₂Tau, Tau, Tyr, aABA, Val, Met, Trp, Ile, Leu, Lys, Pro. Срок наблюдения за пациентами составил 20 [12; 26] месяцев. За данный период наблюдения было выявлено 31 осложнение. Нами были определены наиболее значимые аминокислоты, влияющие на развитие послеоперационных осложнений: Hcy, CysGly, P₂Ser, 3MHis, 1MHis и HPro. Наиболее мощными предикторами оказались Hcy, CysGly и 1MHis. Используя данные предикторы, была построена прогностическая модель с чувствительностью 74.19%, специфичностью 74.51% и точностью 74.44%.

Выводы. Успешно выполненная реваскуляризация, за счёт устранения ишемии, способна повлиять на показатели пула аминокислот. Hcy, CysGly и 1MHis являются наиболее достоверными предикторами развития постреваскуляризационных осложнений у пациентов с ЗАНК.

Ключевые слова: заболевания артерий нижних конечностей, реваскуляризация, аминокислоты, послеоперационные осложнения, гомоцистеин, цистеинилглицин.

O. V. Panasiuk, E. V. Mahiliavets, A. V. Naumov, A. V. Kopytski

ANALYSIS OF THE EFFECT OF REVASCULARIZATION ON THE AMINO ACID POOL AND DETERMINATION OF ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AMONG THE PATIENTS WITH LOWER LIMB ARTERIAL DISEASES

Progressive course of lower extremity arterial disease (LEAD) leads to intermittent claudication, critical ischemia and gangrene for which amputations are performed. Revascularizing surgeries help avoid limb loss, but the results are not satisfactory. Amino acids have different effects on the development and course of atherosclerosis, so some of them can be considered as predictors of postoperative complications in patients with LEAD.

Objective: to analyze the effect of revascularization surgeries on amino acid pool indexes among patients with LEAD and to determine their correlation with the rate of postoperative complications.

Materials and methods: 133 patients with LEAD were examined. The age of the examined patients was 63 [57; 68] years. All the patients suffered from chronic arterial insufficiency. The levels of amino acids and their derivatives were determined by high-performance liquid chromatography.

Results and discussion: After revascularization there were statistically significant changes in the values of the following amino acids: Hsu, gGluCys, Asn, Gln, His, 1MHis, HpTau, Tau, Tyr, aABA, Val, Met, Trp, Ile, Leu, Lys, Pro. The patient follow-up period was 20 [12; 26] months. During this observation period, 31 complications were revealed. We identified the most significant amino acids influencing the development of postoperative complications: Hcy, CysGly, PSer, 3MHis, 1MHis and HPro. Hcy, CysGly, and 1MHis appeared to be the most powerful predictors. Using these predictors, a prognostic model was developed with a sensitivity of 74.19%, specificity of 74.51%, and accuracy of 74.44%.

Conclusions: Successfully performed revascularization, by eliminating ischemia, is able to affect amino acid pool values. Hsu, CysGly and 1MHis are the most reliable predictors of postvascularization complications among the patients with LEAD.

Key words: lower extremity arterial disease, revascularization, amino acids, postoperative complications, homocysteine, cysteinylglycine.

Заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) страдают свыше 200 млн. людей во всём мире [15]. Доказано, что наличие ЗАНК связано с высоким риском смертности и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17]. Прогрессирующее течение данной патологии приводит к развитию перемежающейся хромоты, которая ухудшает качество жизни пациентов, а также оно ассоциировано с поражением коронарных, церебральных и почечных артерий [18]. Помимо перемежающейся хромоты ЗАНК приводят к критической ишемии, а затем и к гангрене, по поводу которой выполняются ампутации нижних конечностей. Общая смертность после данной операции составляет 47,9%, 61,3%, 70,6% и 62,2% при 1-, 2-, 3- и 5-летнем периодах наблюдения соответственно [2].

Консервативная терапия ЗАНК не даёт оптимистичных результатов. Из 100% пациентов сохранить конечность удаётся 40%, аналогичному количеству пациентов производятся ампутации, а 20% – умирают [11]. Выполнение ревазуляризирующих вмешательств на практике возможно лишь у 37–58% пациентов. В течение одного года положительный эффект наблюдается у 73% пациентов при ревазуляризациях выше щели коленного

сустава и у 39% при различных вариантах дистального шунтирования. При этом тактика выполнения первичной ревазуляризации пациентам с тяжёлой ишемией нижней конечности является предпочтительней, в виду их лучшей выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполняются первичные ампутации [13].

Как известно, одни аминокислоты способствуют, а другие замедляют развитие атеросклеротического процесса в организме [3, 34]. Основной аминокислотой, которая участвует в формировании атеросклеротических изменений в сосудистой стенке и способствует прогрессирующему течению сердечно-сосудистой патологии, в частности ЗАНК, является гомоцистеин (Hcy) [6, 8, 9]. Это непротеиногенная, цитотоксичная серосодержащая аминокислота, образующаяся из метионина (Met) в процессе реакций трансметилирования [6]. При накоплении в крови Hcy свыше 7 мкмоль/л диагностируется такое патологическое состояние как гипергомоцистеинемия (HHcy) [6]. Данная патология ведёт к прогрессирующему течению атеросклероза за счёт следующих патобиохимических процессов:

– эпигенетические модификации – например, изменения уровня метилирования

цитозина в промоторах генов эндотелиоцитов, макрофагов (Мф) и гладкомышечных клеток сосудов за счёт ингибирования ДНК метилтрансфераз S-аденозил гомоцистеином [6, 12, 21, 39];

- ↑ уровня активных радикалов кислорода (ROS) за счёт активации NAD(P)H-оксидазы;
- ↓ функциональной активности и экспрессии антиоксидантных ферментов;

- ↓ выработки глутатиона (GSH);

- ↓ доступности оксида азота (NO) посредством влияния на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS);

- ↑ пролиферации гладкомышечных клеток меди артерий и, как следствие, ухудшение их эластичности;

- ↑ уровня окисленных липопротеидов низкой плотности (oxLDL) и ↓ уровня липопротеидов высокой плотности (HDL) [3, 6, 7].

При ННсу наблюдается снижение активности внеклеточной супероксид дисмутазы (eSOD), которое способствует цитотоксичному воздействию ROS на эндотелиоциты и их дисфункции и преждевременной гибели [3, 6]. Снижение уровня клеток предшественников эндотелиоцитов приводит к конкурентной замене погибших эндотелиоцитов моноцитами (Mon), которые трансформируются в Мф и локализуются в субэндотелиальном пространстве, инициируя таким образом формирование атеросклеротической бляшки [6, 21, 23, 34]. При ННсу и гиперлипотриемии наблюдается высокий уровень LDL и их окисленной формы (oxLDL), они проникают под эндотелий и поглощаются Мф, которые имеют рецепторы липопротеидов низкой плотности и фагоцитируют их. Затем Мф превращаются в «пенистые клетки», которые формируют атеросклеротическую бляшку [21, 32, 34].

Таурин (Tau), или 2-аминоэтансульфоновая кислота является метаболитом таких серосодержащих аминокислот как Met, Hcy, цистеин (Cys) [6]. Тау участвует в таких важных биофизиологических процессах как: конъюгация желчных кислот, регуляция внутриклеточных ионов, осморегуляция, иммуномодуляция и антиоксидантная защита [26]. Приём Тау

ведёт к снижению уровня LDL и повышению HDL за счёт увеличения активности холестерин 7 α -гидроксилазы печени. В эксперименте показано, что приём Тау на 20% уменьшает зону накопления липидов в аортальной стенке мышей, при моделировании атеросклероза [25]. Вызывает уменьшение накопления эфиров холестерина в печени, снижает его печеночную секрецию, усиливает продукцию кетоновых тел и окисление жирных кислот [16]. Введение Тау снижает уровень ROS, тем самым, уменьшая оксидантный стресс [6]. Благодаря этому Тау защищает эндотелиоциты у пациентов с сахарным диабетом от апоптоза (следствием гипергликемии), и способствует снижению развития диабетической микроангиопатии [30]. Приём Тау снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии и ожирения [38].

Аргинин (Arg) является частично заменимой аминокислотой [5, 6]. Является субстратом eNOS, низкий уровень которой приводит к снижению выработки NO, вазоконстрикции, нарушению баланса между NO и ROS, повышению оксидантного стресса и способствует развитию атеросклероза [33]. L-Arg активно применяется в кардиологической практике для снижения прогрессирующего течения ССЗ [1]. В некоторых работах показано, что дополнительный приём L-Arg у пациентов с ЗАНК снижает риск развития гиперплазии неоинтимы в зоне анастомоза после открытой реваскуляризации и уменьшает частоту рестенозов [2].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) и симметричный диметиларгинин (SDMA) также являются аминокислотами, которые влияют на эндотелиальную дисфункцию. ADMA – эндогенная аминокислота, образующаяся при распаде посттрансляционно метилированных гистонов [5]. ADMA конкурирует с Arg, за активные центры eNOS и способствует снижению синтеза NO и усилению оксидантного стресса [6, 35]. Дисбаланс NO/ROS, вызванный ADMA ведёт к развитию атеросклероза и прогрессированию ССЗ [6, 33].

Показано, что уровни ADMA и L-Arg являются маркерами ишемически-реперфузионного синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после шунтирующих вмешательств [14]. У пожилых пациентов с ЗАНК диагностируются более высокие значения Hcy и ADMA, которые не коррелируют со смертностью от ССЗ [19]. Существуют работы, в которых у пациентов с ННсу не найдена корреляция между уровнями Hcy, SDMA и ADMA [28]. А вот соотношение непротеиногенной аминокислоты (метаболита лизина (Lys) и карбомилфосфата) также донора NO – гомоаргинина – с ADMA (гомоаргинин/ADMA) и SDMA (гомоаргинин/SDMA) являются независимыми предикторами смертности от ССЗ у пациентов с ЗАНК с явлениями перемежающейся хромоты [20].

Таким образом, аминокислоты могут по-разному влиять на развитие атеросклероза

Цель исследования: проанализировать влияние реваскуляризирующих операций на показатели пула аминокислот у пациентов с ЗАНК и определить корреляцию данных показателей с частотой развития послеоперационных осложнений.

Материал и методы

В исследование были включены 133 пациента с ЗАНК. Возраст исследуемых составил (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]) – 63 [57; 68] лет. Все пациенты перенесли реваскуляризирующие вмешательства на магистральных артериях нижних конечностей по поводу хронической артериальной недостаточности (ХАН) в соответствии с классификацией Фонтейна-Покровского. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

По данным ангиографического исследования зона окклюзии, требующая хирургиче-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель	n (%)
Количество пациентов	133
Мужской пол (%)	114 (85,7)
Возраст, лет	63 [57; 68]
Курение в анамнезе (%)	92 (69,2)
Сахарный диабет (%)	21 (15,8)
Артериальная гипертензия (%)	105 (78,9)
Ишемическая болезнь сердца (%)	115 (86,5)
Гиперхолестеринемия (%)	46 (34,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)	10 (7,5)
Нарушение ритма (%)	32 (24,1)
Курсы стационарного лечения (%)	52 (39,1)
Приём лекарственных препаратов (%):	
β-блокаторы	15 (11,3)
статины	12 (9)
антиагреганты	61 (45,9)
антигипертензивные	57 (42,9)
Стадия ХАН (%):	
II Б	96 (72,2)
III	15 (11,3)
IV	22 (16,5)

и течение ССЗ в организме человека, в частности ЗАНК, и в этой связи могут рассматриваться в качестве предикторов развития постреваскуляризационных осложнений.

ского вмешательства, у всех пациентов находилась ниже паховой складки. Все реваскуляризации были выполнены исследуемым на бедренно-подколенно-берцовом сегмен-

Таблица 2. Варианты и количество реваскуляризирующих операций, выполненных пациентам с ЗАНК

Вариант реваскуляризации	Количество операций n (%)
Бедренно-подколенное шунтирование	72 (54,1)
Балонная ангиопластика в сочетании со стентированием	29 (21,8)
Эндартерэктомия	13 (9,8)
Балонная ангиопластика	12 (9)
Бедренно-берцовое шунтирование	6 (4,5)
Подколенно-стопное шунтирование	1 (0,8)
Всего	133 (100%)

те. Варианты и количество реваскуляризирующих вмешательств представлены в таблице 2.

Уровни аминокислот и их производных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Показатели пула аминокислот определяли в плазме крови, собранной утром натощак у пациентов до и после (на 3–7 сутки) реконструктивно-восстановительной операции. Всего было исследовано 45 показателей: Hcy, Cys, цистеинилглицин (CysGly), gamma-GluCys, глутатион (GSH), цистеиновая кислота (CA), фосфосерин (PSer), цистеин сульфоновая кислота (CSA), Asp, Glu, Asn, Ser, альфа-аминоадипиновая кислота (aAAA), Gln, His, 3-метилгистидин (3MHis), Gly, фосфоэтанолламин (PEA), Thr, 1-метилгистидин (1MHis), цитрулин (Ctr), Arg, β-аланил-3-метилгистидин / ансерин (Ans), бета-аланин (bAla), гипотаурин (HrTau), Ala, Tau, симметричный диметиларгинин (SDMA), бета-, альфа-, гамма-аминомасляная кислота (bABA, aABA, GABA), Tyr, этаноламин (EA), Val, Met, цистатионин (Ctn), Trp, Phe, Ile, Leu, орнитин (Orn), Lys,

гидроксипролин (HPro), N-метилглицин/саркозин (Sar), пролин (Pro).

Статистический анализ данных выполняли при помощи языка программирования R (версии 4.0.1) и программы STATISTICA 10. Пороговым значением уровня статистической значимости являлось значение $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты перенесли реваскуляризирующие вмешательства на магистральных артериях нижних конечностей.

Учитывая, что после реваскуляризации у всех пациентов наблюдалась положительная динамика со стороны оперированной нижней конечности, проявлявшаяся в повышении температуры кожных покровов конечности, исчезновении болей в покое и определении пульса ниже зоны реваскуляризации, необходимо было определить: как устранение ишемии повлияло на аминокислотный пул. При сравнении до и послеоперационных показателей исследуемых аминокислот и их производных получены результаты, которые отображены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели аминокислот, их производных (мкмоль/л) до и после реваскуляризации

Показатель	Все пациенты	
	До операции	После операции
Hcy	15.8 [11.5; 20.6]	13.9 [11.4; 19.4]**
gGluCys	6.6 [5.5; 7.9]	5.8 [4.5; 7.7]
Asn	74.3 [65.8; 85.8]	68.6 [56.8; 83]**
Gln	764.4 [664.7; 875.2]	703.1 [620.1; 787]**
His	104.9 [92.1; 116.3]	98.3 [87.1; 111.3]*
1MHis	4.6 [3.4; 5.7]	4.4 [3.2; 5.2]*
HrTau	2 [1.1; 4.6]	1.2 [0.8; 2.2]**
Tau	36.6 [24.8; 55.8]	29.2 [20; 50.7]**

Окончание табл. 3

Показатель	Все пациенты	
	До операции	После операции
Tyr	97.1 [83.9; 115.2]	90.4 [79.6; 112.1]*
aABA	20.6 [16.5; 28.9]	19.2 [13.7; 25.3]**
Val	426.3 [379.1; 508.5]	405.3 [352.1; 458.3]**
Met	30.7 [27.3; 37.1]	28.9 [23.7; 33.6]**
Trp	163.5 [137.2; 184.9]	151.5 [126.2; 171.7]**
Ile	134.1[115.1; 171]	127.1 [103; 148.9]**
Leu	214.3 [168; 260.6]	192.5[155.3; 231.4]**
Lys	749.1 [627.3; 881.2]	633.2[570.6; 764.9]**
Pro	542 [432.9; 685.2]	647 [517.9; 832.1]**

Данные представлены в виде: «медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль];»;

* – статистически значимые отличия ($p < 0.05$) по критерию Вилкоксона;

** – статистически значимые отличия ($p < 0.01$) по критерию Вилкоксона.

Исходя из данных, представленных в таблице 3, можно сделать вывод, что успешно выполненная реваскуляризация, приводящая к устранению ишемии нижней конечности, способствует статистически достоверному снижению уровня Hcy (основной атерогенный фактор), 1 MHis, повышенный уровень которого связан с высокими цифрами систолического и диастолического артериального давления, и прогрессирующим течением ССЗ [29, 37]. После открытых реваскуляризаций наблюдалось достоверное снижение уровней Tau и повышение – Pro. Установлено, что Pro улучшает ремоделирование миокарда, уменьшает размер инфаркта миокарда, а также снижает уровень оксидантного стресса [36]. Степень атеросклеротического поражения стенки аорты отрицательно коррелирует с уровнем Pro [24].

Срок наблюдения за пациентами составил 20 [12; 26] месяцев. За данный период наблюдения было выявлено 31 осложнение: 20 случаев дисфункций шунтов, 11 – реокклюзий в зоне ангиопластики и стентирования.

При определении наиболее значимых показателей аминокислотного пула, влияющих на развитие постреваскуляризационных осложнений, были построены модели логистической регрессии с одним предиктором (концентрацией аминокислоты после операции) и бинарным откликом «нет осложнения/есть осложнение». В таблице ниже приведены оценки регрессионных коэффициентов («β») и 95%-е доверительные интервалы отношений шансов для моделей, оказавшихся статистически значимыми:

Если атерогенное влияние Hcy было описано выше, то CysGly обладает схожим эф-

Таблица 4. Коэффициенты регрессионных моделей с одним (статистически значимым предиктором)

Показатель	β	p	n	Случаи	OR	Lbound	Ubound
Hcy	0.110	0***	133	31 (23.31%)	1.117	1.071	1.170
CysGly	0.062	0.001***			1.064	1.026	1.105
PSer	1.244	0.0024**			3.470	1.581	7.959
3MHis	0.030	0.027*			1.030	1.007	1.062
1MHis	0.312	0.0003***			1.366	1.160	1.634
HPro	0.034	0.0282*			1.034	1.006	1.069

П р и м е ч а н и е: β – оценка регрессионного коэффициента, p – уровень статистической значимости для данного коэффициента, n – объём выборки, cases – количество осложнений, OR – отношение шансов (ОШ) для данной модели, Lbound и Ubound – нижняя и верхняя границы, соответственно, 95%-го доверительного интервала для ОШ; * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

фектом за счёт того, что потенцирует трансформацию в крови Fe^{3+} в Fe^{2+} и приводит к развитию оксидантного стресса и окислению LDL [4, 10, 27].

У пациентов с ЗАНК найдено высокое содержание 3MHis, что в соответствии с данными литературы свидетельствует о неблагоприятном исходе у пациентов с сердечной недостаточностью [22].

На основании отобранных предикторов были построены множества моделей логистической регрессии с несколькими предикторами. Из них наилучшими характеристиками обладает модель, характеристики регрессионных коэффициентов которой приведены ниже:

$$z = -4.1111 + 0.0908 \times Hcy + 0.0495 \times CysGly + 0.2659 \times 1MHis.$$

Вероятность наличия осложнения определяется по формуле:

$$P = \exp(z)/[1+\exp(z)],$$

где $\exp(z)$ – экспонента.

Если $P > p_0$ (где p_0 – т.н. порог отсека по вероятности), то пациента относят к группе с осложнениями, при $P < p_0$ – к группе без осложнений.

Выбор порога отсека определяется значениями чувствительности, специфичности и точности классификации. На рисунке 1 представлена ROC-кривая модели:

Таблица 5. Оценки коэффициентов регрессионной модели

Показатель	Оценка регр. коэффициента	Стандартная ошибка регр. коэффициента	z-значение для коэффициента	p для коэффициента
своб. член	-4.1111	0.7849	-5.2378	0
Hcy	0.0908	0.0226	4.0207	0.0001
CysGly	0.0495	0.0205	2.4194	0.0155
1MHis	0.2659	0.1	2.6585	0.0079

Как видно из таблицы 5, оценки коэффициентов всех предикторов статистически значимы, поэтому линейный предиктор z уравнения логистической регрессии, согласно данной модели будет иметь вид:

Площадь (и её 95%-й доверительный интервал) под ROC-кривой составила 0.766 (0.659 – 0.873), что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности построенной модели. В качестве порога отсека

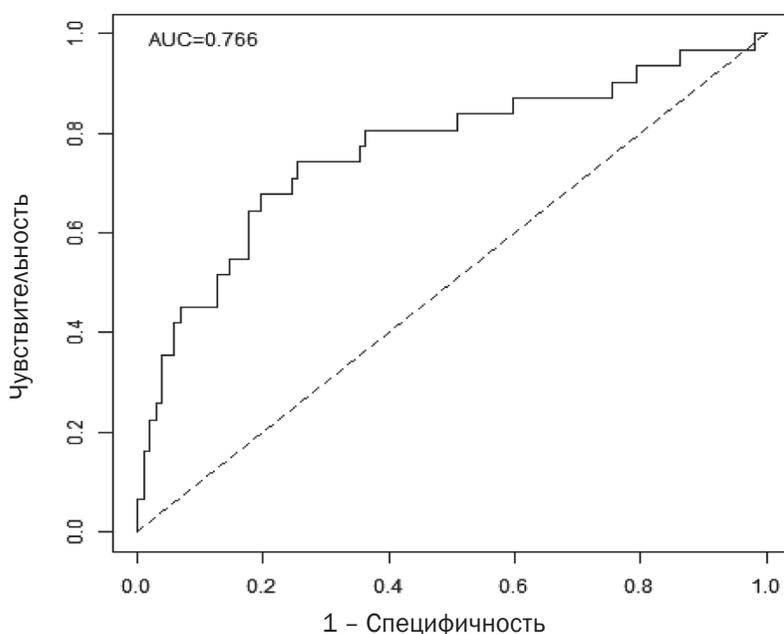


Рис. 1. ROC-кривая модели

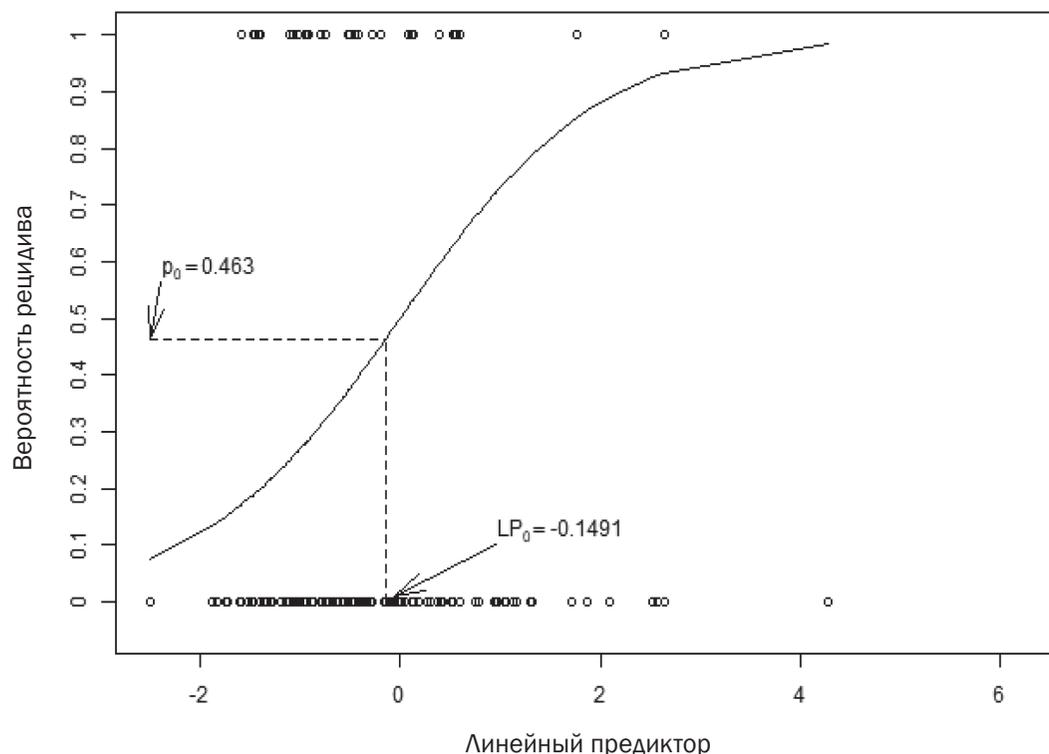


Рис. 2. Бинарная схема классификация моделью (точки – наблюдаемая классификация, сплошная линия – теоретически предсказанная вероятность отнесения к группе)

ния была выбрана вероятность $p_0 = 0.4628$. При данном пороге отсечения чувствительность равна $Se = 74.19\%$, специфичность – $Sp = 74.51\%$, точность – $Acc = 74.44\%$.

Логит-преобразование для пороговой вероятности $LP_0 = \ln[p_0 / (1 - p_0)]$ даёт нам порог отсечения по линейному предиктору: $LP_0 = -0.1491$. На рисунке 2 представлена бинарная схема классификация моделью (стрелками также указаны порог отсечения линейного предиктора $LP_0 = -0.1491$ и соответствующая пороговая вероятность $p_0 = 0.4628$)

Таким образом, если линейный предиктор для конкретного испытуемого больше чем $LP_0 = -0.1491$, то принимается решение об отнесении испытуемого к группе с осложнениями.

Литература

1. Алмакаева, Л. Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации Л. Г. Алмакаева, Е. В. Литвинова // Ліки України. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 23–26.

Дополнительно была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность классификации составила 72.25% .

Выводы

Успешно выполненная реваскуляризация, за счёт устранения ишемии, влияет на показатели пула аминокислот у пациентов с ЗАНК. Установлено, что из 45 показателей лишь Hcy, CysGly и 1MHis являются наиболее достоверными предикторами развития послеоперационных осложнений у пациентов с ЗАНК. Прогностическая модель, построенная на вышеуказанных показателях, имеет $Se = 74.19\%$, $Sp = 74.51\%$ и $Acc = 74.44\%$.

2. Калинин, Р. Е. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий н/к и профилактике рестеноза зоны реконструкции / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников, А. А. Слепнев // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 18–21.

3. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: Гроднен. гос. мед. ун-т, 2011. – 292 с.
4. Колбасова, Е. А. Серосодержащие аминокислоты и их производные метаболиты у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, А. В. Наумов // Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, № 1. – С. 72–80.
5. Литвяков, А. М. Аргинин-зависимые механизмы в патогенезе атеросклероза / А. М. Литвяков, А. В. Сергиевич // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2013. – № 1. – С. 103–112.
6. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 312 с.
7. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. С. 4–7.
8. Панасюк, О. В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / О. В. Панасюк, Э. В. Могилевец, А. В. Наумов // Здравоохранение. – 2020. – Т. 875, № 2. – С. 30–35.
9. Панасюк, О. В. Влияние производных обмена серосодержащих компонентов на развитие постреваскуляризационных осложнений у пациентов с заболеваниями периферических артерий / О. В. Панасюк, А. В. Наумов // Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции (28–29 января 2021 г.). – Гродно, 2021. – С. 659–661.
10. Панасюк, О. В. Оценка уровней гомоцистеина и цистеинилглицина у пациентов с тромботической окклюзией аутовенозных шунтов / О. В. Панасюк, А. В. Наумов // Актуальные проблемы биохимии: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. – Гродно, 2021. – С. 204–207.
11. Янушко, В. А. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии / В. А. Янушко, Д. В. Турлюк, П. А. Ладыгин, Д. В. Исачкин // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 115–128.
12. Ahmad, A. Coronary Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease Is Associated With Elevated Serum Homocysteine Levels / A. Ahmad, M. T. Corban, T. Toya et al // J. Am. Heart. Assoc. – 2020. – Vol. 9, № 19. – P. 1–13.
13. Bradbury, A. W. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial / A. W. Bradbury, D. J. Adam, J. Bell et al. // Health Technol. Assess. – 2010. – Vol. 14, № 14. – P. 1–210.
14. Czira´kia, A. Effects of coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass on plasma levels of asymmetric dimethylarginine / A. Czira´kia, Z. Ajtaya, A. Ne´metha et al. // Coron. Artery Dis. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 245–252.
15. Fowkes, F. G. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F. G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan et al. // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9901. – P. 1329–1340.
16. Fukuda, N. Dietary taurine reduces hepatic secretion of cholesteryl ester and enhances fatty acid oxidation in rats fed a high-cholesterol diet / N. Fukuda, A. Yoshitama, S. Sigita et al. // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 144–149.
17. Golomb, B. A. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications / B. A. Golomb, T. T. Dang, M. H. Criqui // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. 688–699.
18. Hills, A. J. Shalhoub J, Shepherd AC, Davies AH. Peripheral arterial disease / A. J. Hills, J. Shalhoub, A. C. Shepherd, A. H. Davies // Br. J. Hosp. Med. – 2009. – Vol. 70, № 10. – P. 560–565.
19. Jud, P. Age-dependent effects of homocysteine and dimethylarginines on cardiovascular mortality in claudicant patients with lower extremity arterial disease / P. Jud, F. Hafner, N. Verheyen et al. // Heart Vessels. – 2018. – Vol. 33, № 12. – P. 1453–1462.
20. Jud, P. Homoarginine/ADMA ratio and homoarginine/SDMA ratio as independent predictors of cardiovascular mortality and cardiovascular events in lower extremity arterial disease / P. Jud, F. Hafner, N. Verheyen et al. // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1–7.
21. Khan, A. W. Cell-specific epigenetic changes in atherosclerosis / A. W. Khan, F. Paneni, K. Jandeleit-Dahm // Clin. Sci. – 2021. – Vol. 135, № 9. – P. 1165–1187.
22. Kouzu, H. Plasma amino acid profiling improves predictive accuracy of adverse events in patients with heart failure / H. Kouzu, S. Katano, T. Yano et al. // ESC Heart. Fail. – 2021. – V. 8, № 6. – P. 5045–5056.
23. Krishna, S. M. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease / S. M. Krishna, V. M. Joseph, J. Gollledge // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 11294–11322.

24. Kuzan, A. Relationship between calcification, atherosclerosis and matrix proteins in the human aorta // A. Kuzan, J. Wisniewski, K. Maksymowicz et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2021. – Vol. 59, № 1. – P. 8–21.

25. Murakami, S. Improvement in cholesterol metabolism in mice given chronic treatment of taurine and fed a high-fat diet / S. Murakami, Y. Kondo-Ohta, K. Tomisawa // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 64, № 1. – P. 83–91.

26. Murakami, S. Taurine and atherosclerosis / S. Murakami // *Amino acids.* – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 73–80.

27. Nedrepepa, G. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease / G. Nedrepepa, A. Kas-trati // *Ann. Transl. Med.* – 2016. – V. 24, № 4. – P. 1–14.

28. Paroni, R. Determination of asymmetric and symmetric dimethylarginines in plasma of hyperhomocysteinemic subjects / R. Paroni¹, I. Fermo, P. Fiorina, G. Cighetti // *Amino Acids.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 389–394.

29. Razavia, A. C. Race modifies the association between animal protein metabolite 1-methylhistidine and blood pressure in middle-aged adults: the Bogalusa Heart Study / A. C. Razavia, L. A. Bazzano, J. Hea et al. // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 12. – P. 2435–2442.

30. Ripps, H. Review: Taurine: A “very essential” amino acid / H. Ripps, W. Shen // *Mol. Vis.* – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 2673–2686.

31. Stern, J. R. A Meta-Analysis of Long-Term Mortality and Associated Risk Factors Following Lower Extremity Amputation / J. R. Stern, C. K. Wong, M. Yerovinkina et al. // *Ann. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 42, № 7. – P. 322–327.

References

1. Almakaeva, L. G. Arginin i ego primeneniye v medicine i farmacii L. G. Almakaeva, E. V. Litvinova // *Liki Ukraini.* – 2011. – T. 5, № 1. – S. 23–26.

2. Kalinin, R. E. Effektivnost' L-arginina v lechenii ateroskleroza arterij n/k i profilaktike restenoznykh zony rekonstrukcii / R. E. Kalinin, I. A. Suchkov, A. S. Pshennikov, A. A. Slepnev // *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii.* – 2013. – T. 18, № 2. – S. 18–21.

3. *Klinicheskie aspekty giperhomocisteinemii: monografiya* / V. A. Snezhickij [i dr.]. – Grodno: Grodnen. gos. med. un-t, 2011. – 292 s.

4. Kolbasova, E. A. Serosoderzhashchie aminokisloty i ih proizvodnye metabolity u zhenshchin s klimaktericheskim sindromom v postmenopauze / E. A. Kolbaso-

32. Swirski, F. K. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure / F. K. Swirski., M. Nahrendorf // *Science.* – 2013. – Vol. 339, № 6116. – P. 161–166.

33. Tain, Y. Interplay between Oxidative Stress and Nutrient Sensing Signaling in the Developmental Origins of Cardiovascular Disease / Y. Tain, C. Hsu // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 1–15.

34. Theodorou, K. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis / K. Theodorou, R. A. Boon // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2018. – Vol. 6, № 82. – P. 1–9.

35. Tsikas, D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes / D. Tsikas, A. Bollenbach, E. Hanf, A. A. Kaya-celebi // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 1–4.

36. Wang, J. Proline improves cardiac remodeling following myocardial infarction and attenuates cardiomyocyte apoptosis via redox regulation / J. Wang, Z. Xue, J. Lin et al. // *Biochem Pharmacol.* – 2020. – Vol. 178, № 10. – P. 1–38.

37. Wang, X. Changes of Metabolites in Acute Ischemic Stroke and Its Subtypes / X. Wang, L. Zhang, W. Sun et al. // *Front. Neurosci.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–8.

38. Yamori, Y. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies / Y. Yamori, T. Taguchi, A. Hamada et al. // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 8. – P. 1–14.

39. Zhang, Y. DNA Methylation in Atherosclerosis: A New Perspective / Y. Zhang, J. Mei, J. Li, Y. Zhang // *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* – 2021. – № 4. – P. 1–9.

va, N. I. Kiseleva, A. V. Naumov // *Vestnik VGMU.* – 2021. – Tom 20, № 1. – S. 72–80.

5. Litvyakov, A. M. Arginin-zavisimye mekhanizmy v patogeneze ateroskleroza / A. M. Litvyakov, A. V. Ser-gievich // *Vesci nacyanal'naj akademii navuk Belarusi.* – 2013. – № 1. – S. 103–112.

6. Naumov, A. V. Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy / A. V. Naumov. – Minsk: Professional'nye izdaniya, 2013. – 312 s.

7. Naumov, A. V. Rol' narushenij processov metilirovaniya i obmena metionina v patogeneze zabolovanij cheloveka / A. V. Naumov // *ZHurnal GrGMU.* – 2007. – № 1. S. 4–7.

8. Panasyuk, O. V. Vliyanie giperhomocisteinemii na razvitie obliteriruyushchego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej / O. V. Panasyuk, E. V. Mogilevec,

- A. V. Naumov // *Zdravooхранenie*. – 2020. – Т. 875, № 2. – С. 30–35.
9. *Panasyuk, O. V.* Vliyanie proizvodnyh obmena serosoderzhashchih komponentov na razvitie postvaskulyarizacionnyh oslozhenij u pacientov s zabolevaniyami perifericheskikh arterij / O. V. Panasyuk, A. V. Naumov // *Aktual'nye problemy mediciny: sbornik materialov itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii (28–29 yanvarya 2021 g.)*. – Grodno, 2021. – С. 659–661.
10. *Panasyuk, O. V.* Ocenka urovnej gomocisteina i cisteinilglicina u pacientov s tromboticheskoy oklyuziej autovenoznyh shuntov / O. V. Panasyuk, A. V. Naumov // *Aktual'nye problemy biohimii: sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. – Grodno, 2021. – С. 204–207.
11. *Yanushko, V. A.* Sovremennye podhody diagnostiki i lecheniya mnogourovnevnyh porazhenij arterij nizhnih konechnostej nizhe pahovoj sklادki v stadii kriticheskoy ishemii / V. A. Yanushko, D. V. Turlyuk, P. A. Ledygin, D. V. Isachkin // *Novosti hirurgii*. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 115–128.
12. *Ahmad, A.* Coronary Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease Is Associated With Elevated Serum Homocysteine Levels / A. Ahmad, M. T. Corban, T. Toya et al // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 19. – P. 1–13.
13. *Bradbury, A. W.* Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial / A. W. Bradbury, D. J. Adam, J. Bell et al. // *Health Technol. Assess.* – 2010. – Vol. 14, № 14. – P. 1–210.
14. *Czira'kia, A.* Effects of coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass on plasma levels of asymmetric dimethylarginine / A. Czira'kia, Z. Ajtaya, A. Ne'metha et al. // *Coron. Artery Dis.* – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 245–252.
15. *Fowkes, F. G.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F. G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan et al. // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, № 9901. – P. 1329–1340.
16. *Fukuda, N.* Dietary taurine reduces hepatic secretion of cholesteryl ester and enhances fatty acid oxidation in rats fed a high-cholesterol diet / N. Fukuda, A. Yoshitama, S. Sigita et al. // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 144–149.
17. *Golomb, B. A.* Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications / B. A. Golomb, T. T. Dang, M. H. Criqui // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. 688–699.
18. *Hills, A. J.* Shalhoub J, Shepherd AC, Davies AH. Peripheral arterial disease / A. J. Hills, J. Shalhoub, A. C. Shepherd, A. H. Davies // *Br. J. Hosp. Med.* – 2009. – Vol. 70, № 10. – P.560–565.
19. *Jud, P.* Age dependent effects of homocysteine and dimethylarginines on cardiovascular mortality in claudicant patients with lower extremity arterial disease / P. Jud, F. Hafner, N. Verheyen et al. // *Heart Vessels.* – 2018. – Vol. 33, № 12. – P. 1453–1462.
20. *Jud, P.* Homoarginine/ADMA ratio and homoarginine/SDMA ratio as independent predictors of cardiovascular mortality and cardiovascular events in lower extremity arterial disease / P. Jud, F. Hafner, N. Verheyen et al. // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 1–7.
21. *Khan, A. W.* Cell-specific epigenetic changes in atherosclerosis / A. W. Khan, F. Paneni, K. Jandeleit-Dahm // *Clin. Sci.* – 2021. – Vol. 135, № 9. – P. 1165–1187.
22. *Kouzu, H.* Plasma amino acid profiling improves predictive accuracy of adverse events in patients with heart failure / H. Kouzu, S. Katano, T. Yano et al. // *ESC Heart. Fail.* – 2021. – V. 8, № 6. – P. 5045–5056.
23. *Krishna, S. M.* A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease / S. M. Krishna, V. M. Joseph, J. Gollledge // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 11294–11322.
24. *Kuzan, A.* Relationship between calcification, atherosclerosis and matrix proteins in the human aorta // A. Kuzan, J. Wisniewski, K. Maksymowicz et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2021. – Vol. 59, № 1. – P. 8–21.
25. *Murakami, S.* Improvement in cholesterol metabolism in mice given chronic treatment of taurine and fed a high-fat diet / S. Murakami, Y. Kondo-Ohta, K. Tomisawa // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 64, № 1. – P. 83–91.
26. *Murakami, S.* Taurine and atherosclerosis / S. Murakami // *Amino acids.* – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 73–80.
27. *Nedrepepa, G.* Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease / G. Nedrepepa, A. Kastrati // *Ann. Transl. Med.* – 2016. – V. 24, № 4. – P. 1–14.
28. *Paroni, R.* Determination of asymmetric and symmetric dimethylarginines in plasma of hyperhomocysteinemic subjects / R. Paroni, I. Fermo, P. Fiorina, G. Cighetti // *Amino Acids.* – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 389–394.
29. *Razavia, A. C.* Race modifies the association between animal protein metabolite 1-methylhistidine and blood pressure in middle-aged adults: the Bogalusa Heart Study / A. C. Razavia, L. A. Bazzano,

J. Hea et al. // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 12. – P. 2435–2442.

30. *Ripps, H.* Review: Taurine: A “very essential” amino acid / H. Ripps, W. Shen // *Mol. Vis.* – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 2673–2686.

31. *Stern, J. R.* A Meta-Analysis of Long-Term Mortality and Associated Risk Factors Following Lower Extremity Amputation / J. R. Stern, C. K. Wong, M. Yarovinkina et al. // *Ann. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 42, № 7. – P. 322–327.

32. *Swirski, F. K.* Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure / F. K Swirski., M. Nahrendorf // *Science.* – 2013. – Vol. 339, № 6116. – P. 161–166.

33. *Tain, Y.* Interplay between Oxidative Stress and Nutrient Sensing Signaling in the Developmental Origins of Cardiovascular Disease / Y. Tain, C. Hsu // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 1–15.

34. *Theodorou, K.* Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis / K. Theodorou, R. A. Boon // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2018. – Vol. 6, № 82. – P. 1–9.

35. *Tsikas, D.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes / D. Tsikas, A. Bollenbach, E. Hanf, A. A. Kayacelebi // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 1–4.

36. *Wang, J.* Proline improves cardiac remodeling following myocardial infarction and attenuates 2 cardiomyocyte apoptosis via redox regulation / J. Wang, Z. Xue, J. Lin et al. // *Biochem Pharmacol.* – 2020. – Vol. 178, № 10. – P. 1–38.

37. *Wang, X.* Changes of Metabolites in Acute Ischemic Stroke and Its Subtypes / X. Wang, L. Zhang, W. Sun et al. // *Front. Neurosci.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–8.

38. *Yamori, Y.* Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies / Y. Yamori, T. Taguchi, A. Hamada et al. // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 8. – P. 1–14.

39. *Zhang, Y.* DNA Methylation in Atherosclerosis: A New Perspective / Y. Zhang, J. Mei, J. Li, Y. Zhang // *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* – 2021. – № 4. – P. 1–9.

Поступила 02.02.2022 г.