

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Метаболомный профиль сыворотки крови при экспериментальной артериальной гипертензии

А.А. Серяпина¹✉, А.А. Малявко¹, Ю.К. Политыко¹, Л.В. Яньшолё², Ю.П. Центалович², А.Л. Маркель^{1,3}

¹ Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

✉ seryapina@bionet.nsc.ru

Аннотация. Этиология гипертонической болезни неочевидна, поскольку одновременно оказываются задействованы различные системы организма, тем или иным образом связанные с регуляцией артериального давления: симпатическая нервная, ренин-ангиотензин-альдостероновая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, почечные и эндотелиальные механизмы. На патогенез гипертонической болезни влияет множество как генетических, так и средовых факторов, что обуславливает популяционную гетерогенность заболевания у людей. В связи с этим возникает необходимость в проведении исследований на экспериментальных моделях – инбредных линиях животных. Таковой является линия крыс НИСАГ (ISIAH), воспроизводящая наследственную индуцированную стрессом артериальную гипертензию, максимально приближенную к артериальной гипертензии у людей. Для определения специфических маркеров заболеваний используются «омиксные» технологии, в том числе метаболомные, которые дают представление о профиле концентраций низкомолекулярных соединений – аминокислот, липидов, углеводов, фрагментов нуклеиновых кислот – в биологических образцах, доступных для клинического анализа (кровь и моча). В настоящей работе проведен анализ метаболомного профиля сыворотки крови самцов крыс линии НИСАГ с генетической стресс-зависимой формой артериальной гипертензии по сравнению с нормотензивной линией крыс WAG. С применением метода спектроскопии ядерно-магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия) в образцах сыворотки крови было идентифицировано 56 метаболитов, при этом для 18 метаболитов выявлены достоверные различия по концентрации в сыворотке крови между линиями крыс. Статистический анализ полученных данных показал, что гипертензивный статус крыс НИСАГ характеризуется сочетанным повышением концентраций лейцина, изолейцина, валина, мио-инозитола, изобутирата, глутамата, глутамина, орнитина и креатинфосфата и понижением концентраций 2-гидроксиизобутирата, бетаина, тирозина и триптофана. Такие изменения концентраций метаболитов ассоциированы с характерными для гипертензивного статуса изменениями в регуляции метаболизма глюкозы (метаболомные маркеры – лейцин, изолейцин, валин и мио-инозитол), синтеза оксида азота (орнитин) и катехоламинов (тирозин) и с воспалительными процессами (метаболомные маркеры – бетаин, триптофан). Таким образом, идентификация метаболомного профиля стресс-зависимой формы артериальной гипертензии представляется важным результатом, полезным для разработки персонализированного подхода к профилактике и лечению гипертонической болезни. Ключевые слова: артериальная гипертензия; крысы НИСАГ (ISIAH); метаболомные маркеры.

Для цитирования: Серяпина А.А., Малявко А.А., Политыко Ю.К., Яньшолё Л.В., Центалович Ю.П., Маркель А.Л. Метаболомный профиль сыворотки крови при экспериментальной артериальной гипертензии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(5):530-538. DOI 10.18699/VJGB-23-64

Metabolic profile of blood serum in experimental arterial hypertension

A.A. Seryapina¹✉, A.A. Malyavko¹, Yu.K. Polityko¹, L.V. Yanshole², Yu.P. Tsentalovich², A.L. Markel^{1,3}

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

✉ seryapina@bionet.nsc.ru

Abstract. The etiology of essential hypertension is intricate, since it employs simultaneously various body systems related to the regulation of blood pressure in one way or another: the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone and hypothalamic-pituitary-adrenal systems, renal and endothelial mechanisms. The pathogenesis of hypertension is influenced by a variety of both genetic and environmental factors, which determines the heterogeneity of the disease in human population. Hence, there is a need to perform research on experimental models – inbred animal strains, one of them being ISIAH rat strain, which is designed to simulate inherited stress-induced arterial hypertension as close as possible to primary (or essential) hypertension in humans. To determine specific markers of diseases, various omics technologies are applied, including metabolomics, which makes it possible to evaluate the content of low-mole-

cular compounds – amino acids, lipids, carbohydrates, nucleic acids fragments – in biological samples available for clinical analysis (blood and urine). We analyzed the metabolic profile of the blood serum of male ISIAH rats with a genetic stress-dependent form of arterial hypertension in comparison with the normotensive WAG rats. Using the method of nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR spectroscopy), 56 metabolites in blood serum samples were identified, 18 of which were shown to have significant interstrain differences in serum concentrations. Statistical analysis of the data obtained showed that the hypertensive status of ISIAH rats is characterized by increased concentrations of leucine, isoleucine, valine, myo-inositol, isobutyrate, glutamate, glutamine, ornithine and creatine phosphate, and reduced concentrations of 2-hydroxyisobutyrate, betaine, tyrosine and tryptophan. Such a ratio of the metabolite concentrations is associated with changes in the regulation of glucose metabolism (metabolic markers – leucine, isoleucine, valine, myo-inositol), of nitric oxide synthesis (ornithine) and catecholamine pathway (tyrosine), and with inflammatory processes (metabolic markers – betaine, tryptophan), all of these changes being typical for hypertensive status. Thus, metabolic profiling of the stress-dependent form of arterial hypertension seems to be an important result for a personalized approach to the prevention and treatment of hypertensive disease.

Key words: arterial hypertension; ISIAH rats; metabolic markers.

For citation: Seryapina A.A., Malyavko A.A., Polityko Yu.K., Yanshole L.V., Tsentalovich Yu.P., Markel A.L. Metabolic profile of blood serum in experimental arterial hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(5):530-538. DOI 10.18699/VJGB-23-64

Введение

Гипертоническая болезнь – это комплексное мультифакторное заболевание, определяемое как генетическими факторами, так и средой, а также эффектами взаимодействия генотип–среда. В настоящее время в распоряжении клинической медицины имеется обширный список антигипертензивных препаратов, которые также можно комбинировать (Laurent, 2017). Однако фактически используется лишь небольшая часть из них: вазодилаторы, диуретики, блокаторы некоторых рецепторов и ионных каналов. Они воздействуют на конечные звенья патогенеза артериальной гипертензии и обычно не адресуются к исходным причинным механизмам заболевания. Этим отчасти можно объяснить то, что успешно достичь целевых значений артериального давления (АД) и контролировать их удается в среднем только у 30 % больных гипертонической болезнью (Thoenes et al., 2010).

Для повышения эффективности терапии необходимы объективные критерии, позволяющие с уверенностью устанавливать индивидуальные особенности этиологии и патогенеза заболевания. В первую очередь рассматриваются генетические маркеры. Гены, ассоциированные с артериальной гипертензией, выявлены в многочисленных исследованиях, включая полногеномный анализ огромного числа полиморфизмов. Однако эти полиморфные локусы берут на себя лишь небольшой процент (2–3 %) изменчивости по уровню АД в тестируемых популяциях (Hoffmann et al., 2017). Очевидно, превалирует вклад средовых факторов, а также эффектов взаимодействия генотипа со средой. Большое значение могут иметь также неаддитивные межгенные взаимодействия и эпигенетические влияния (Toland et al., 2008; Niu et al., 2009; Friso et al., 2015).

В последние десятилетия одновременно с анализом генома и транскриптома развиваются метаболомные и протеомные исследования. Метаболомный профиль биологических тканей отражает результат влияния на метаболизм как генов, так и среды, что дает возможность получить интегральную оценку многофакторных влияний. Поэтому поиск метаболомных маркеров наряду с генетическими позволяет более полно описать картину патогенетических процессов, происходящих у конкретного

человека, а также проводить кластеризацию пациентов по разным формам гипертензивных состояний. Знание о метаболических путях, лежащих в основе того или иного типа артериальной гипертензии, даст возможность более рационально проводить ее терапию (Byrd, 2016).

Число комплексных метаболомных исследований патогенеза артериальной гипертензии пока невелико. Однако у пациентов с гипертонической болезнью обнаружены специфические изменения липидного профиля сыворотки крови (Brindle et al., 2003), изменение углеводного обмена – повышение уровней глюкозы и галактозы и снижение концентрации фруктозы (Liu Y. et al., 2011), повышение концентрации альфа-1-кислого гликопротеина – маркера воспалительных процессов (De Meyer et al., 2008). Получены некоторые данные о метаболомном профиле линии крыс со спонтанной гипертонией (SHR): снижение с возрастом концентраций некоторых аминокислот (серин, метионин, орнитин, фенилаланин) и повышение содержания свободных жирных кислот в плазме крови (Aa et al., 2010), сниженные, по сравнению с нормотензивным контролем, уровни цитрата и альфа-кетоглутарата в моче в возрасте 8 недель (Akira et al., 2008), увеличение содержания таурина и креатина в моче в возрасте 12 и 26 недель (Akira et al., 2005).

В настоящем исследовании мы впервые провели анализ метаболомного профиля сыворотки крови у экспериментальных животных с наследственной стресс-чувствительной артериальной гипертензией, каковыми являются крысы линии НИСАГ.

Материалы и методы

Экспериментальные животные – самцы крыс линии НИСАГ (Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension, ISIAH) с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией ($n = 10$), контрольные нормотензивные самцы крыс линии WAG (Wistar Albino Glaxo) ($n = 10$), все в возрасте 3–4 месяцев. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях конвенционального вивария Института цитологии и генетики СО РАН, получали полнорационный корм («Чара», Россия) и питьевую воду *ad libitum*. Все процедуры с животными соответствовали этическим стандартам, утверж-

денным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Межинститутской комиссии по биологической этике при Институте цитологии и генетики СО РАН (протокол № 127 от 08.09.2022).

Мониторинг АД проводили с использованием прибора для неинвазивного измерения АД (ВІОРАС, США) методом tail-cuff (при помощи специальной хвостовой манжеты) с предварительной адаптацией животных к данной процедуре в течение 3–4 дней.

Образцы сыворотки крови получали при эвтаназии экспериментальных животных методом декапитации. Собранную периферическую кровь отстаивали в течение 1 часа для формирования первичного сгустка, затем центрифугировали (+4 °С, 3000 об/мин, 20 мин), полученную сыворотку крови хранили при –70 °С.

Экстракцию метаболитов из образцов сыворотки крови осуществляли в ЦКП «Масс-спектрометрические исследования» Международного томографического центра СО РАН, в лаборатории протеомики и метаболомики. Экстракцию метаболитов производили с использованием смеси метанол-хлороформ-вода в соотношении 1:1:1, согласно ранее разработанному протоколу (Zelentsova et al., 2020; Fomenko et al., 2022). Объем сыворотки для исследования составлял 300 мкл. Лиофилизированные экстракты разводили в 600 мкл дейтерированного фосфатного буфера (50 мМ, рН 7.2) с добавлением внутреннего стандарта DSS (2×10^{-5} М 3-(триметилсилил)пропан-1-сульфонат натрия).

Спектры ЯМР получены на ЯМР-спектрометре Avance III HD 700 MHz (Bruker BioSpin, Германия), оборудованном криомагнитом Ascend с полем 16.44 Тесла. Параметры съемки описаны в более ранних работах (Zelentsova et al., 2020; Fomenko et al., 2022). Для обработки спектров и интегрирования сигналов применяли программу MestReNova v12.0.

Идентификацию метаболитов в исследуемых образцах проводили с помощью базы данных Human Metabolome Database (<https://hmdb.ca/>) и собственных данных о метаболомном составе биологических жидкостей человека и животных (Tsentlovich et al., 2020; Fomenko et al., 2022).

Статистическую обработку метаболомных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 8 (<http://statsoft.ru/>) и на веб-платформе MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) (Pang et al., 2021), с применением многомерного анализа (метод главных компонент) и непараметрического метода оценки межгрупповых различий (U-критерий Манна–Уитни). Значения при $p < 0.05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Анализ ЯМР-спектров позволил определить концентрации 56 метаболитов в сыворотке крови крыс НИСАГ (АД = 205.6 ± 7.3 мм рт. ст.) и WAG (АД = 136.6 ± 3.1 мм рт. ст.). Для 18 из них было показано наличие достоверных межлинейных различий по концентрации в сыворотке крови (см. таблицу).

Концентрации метаболитов сыворотки крови крыс НИСАГ и WAG

Метаболиты (нмоль/мл)	WAG					НИСАГ				
	Среднее значение	Медианное значение	Стандартное отклонение	Первый квартиль	Третий квартиль	Среднее значение	Медианное значение	Стандартное отклонение	Первый квартиль	Третий квартиль
Лейцин	106.29**	104.72	9.65	99.89	108.94	138.70	135.55	26.61	129.40	156.83
Изолейцин	58.66**	58.64	5.82	52.98	59.57	93.26	95.46	25.46	75.59	114.66
Валин	142.48**	139.02	13.54	134.73	145.72	207.97	210.07	44.06	177.35	238.86
Изобутират	6.59**	6.34	1.02	5.67	7.13	8.55	8.89	1.61	7.75	9.76
2-гидроксиизобутират	28.87*	28.61	3.18	25.85	31.46	16.29	16.28	3.30	13.85	17.63
Глутамат	159.25***	159.60	12.76	150.60	166.95	208.58	197.27	22.40	194.68	222.23
Глутамин	687.06**	694.13	54.04	664.59	711.75	894.53	968.68	147.72	773.79	1007.59
Аспарагин	55.78*	51.00	12.07	47.29	67.57	72.87	76.02	13.92	59.06	78.80
2'-дезоксигуанидин	70.53***	73.91	7.65	65.59	76.82	49.77	50.29	8.99	43.98	54.92
Креатинфосфат	7.99**	8.24	2.70	6.92	10.30	21.11	22.68	9.75	16.72	27.83
Орнитин	47.34***	48.02	4.22	44.13	49.70	86.21	89.47	14.19	80.54	93.64
Бетаин	139.64**	138.45	23.52	123.96	160.52	98.62	88.76	29.18	83.20	97.21
Мио-инозитол	89.79***	88.96	8.78	83.53	98.59	132.74	127.83	25.71	114.09	143.01
Триптофан	110.88***	110.77	11.31	101.11	119.81	85.64	86.93	6.27	80.82	91.54
Тирозин	92.50**	92.87	8.39	84.27	98.39	78.42	77.15	10.17	71.00	85.05
Гистидин	66.68**	66.43	5.90	61.44	71.38	76.00	77.21	6.72	70.80	80.52
1-метилгистидин	9.71**	10.67	1.88	8.11	11.04	19.05	16.59	10.09	12.00	21.19
Метионин сульфоксид	36.88***	37.56	3.63	33.76	39.72	45.16	45.56	2.18	43.40	46.45

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

У крыс НИСАГ концентрации лейцина, изолейцина, валина, изобутирата, глутамата, глутамина, аспарагина, креатинфосфата, орнитина, мио-инозитола, гистидина, 1-метилгистидина, метионинсульфоксида в сыворотке крови были достоверно выше, чем у крыс WAG, а концентрации 2-гидроксиизобутирата, 2'-дезоксигуанидина, бетаина, триптофана и тирозина у крыс НИСАГ были снижены по сравнению с нормотензивным контролем.

Для того чтобы выделить метаболиты, связанные с наличием повышенного АД у крыс линии НИСАГ, был проведен многомерный анализ. С помощью метода главных компонент выявлено два основных фактора (две оси), отвечающих в совокупности за 47.2 % общей вариации концентраций исследуемых метаболитов в сыворотке крови.

Как видно из рис. 1, экспериментальные животные кластеризованы по признаку принадлежности к гипертензивной или нормотензивной линии в пространстве двух главных компонент. Проекция этих кластеров на ось первой компоненты практически не перекрываются, в то время как проекция их на ось второй главной компоненты совпадают. Таким образом, первую главную компоненту можно охарактеризовать как ось наличия/отсутствия гипертензивного статуса. Для установления связи концентраций определяемых метаболитов с гипертензивным статусом необходимо рассмотреть их распределение по отношению к первой главной компоненте. Об этом можно судить по «нагрузкам», которые делают метаболиты на первую главную компоненту.

Положительные нагрузки на ось первой компоненты дали 2-гидроксиизобутират, триптофан, тирозин, бетаин, 2'-дезоксигуанидин; отрицательные нагрузки имели орнитин, валин, изолейцин, лейцин, изобутират, глутамат, глутамин, аспарагин, креатинфосфат, мио-инозитол, гистидин, 1-метилгистидин, метионин сульфоксид (рис. 2). Таким образом, перечисленные метаболиты в значительной степени ответственны за кластеризацию групп экспериментальных животных по уровню их АД.

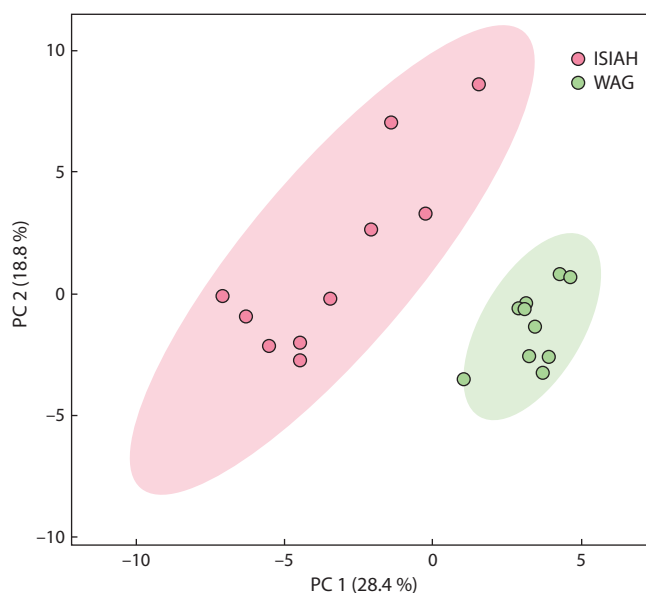


Рис. 1. Расположение гипертензивных крыс линии НИСАГ и нормотензивных крыс линии WAG в координатах главных компонент (PC 1 и PC 2), полученных при анализе метаболомного профиля сыворотки крови с использованием веб-платформы MetaboAnalyst 5.0.

Обсуждение

Протеиногенные аминокислоты с разветвленным строением алифатической боковой цепи (BCAA, branched-chain amino acids)

Аминокислоты группы BCAA – лейцин, изолейцин и валин – незаменимые, они участвуют в процессах синтеза и деградации белков, а также являются сигнальными молекулами в метаболизме глюкозы, активируя комплекс mTORC1, который фосфорилирует субстрат инсулинового рецептора IRS-1 (Yoshizawa, 2012; Yoon, 2016). Повышенные концентрации аминокислот группы BCAA в плазме крови, согласно ряду исследований, ассоциированы с

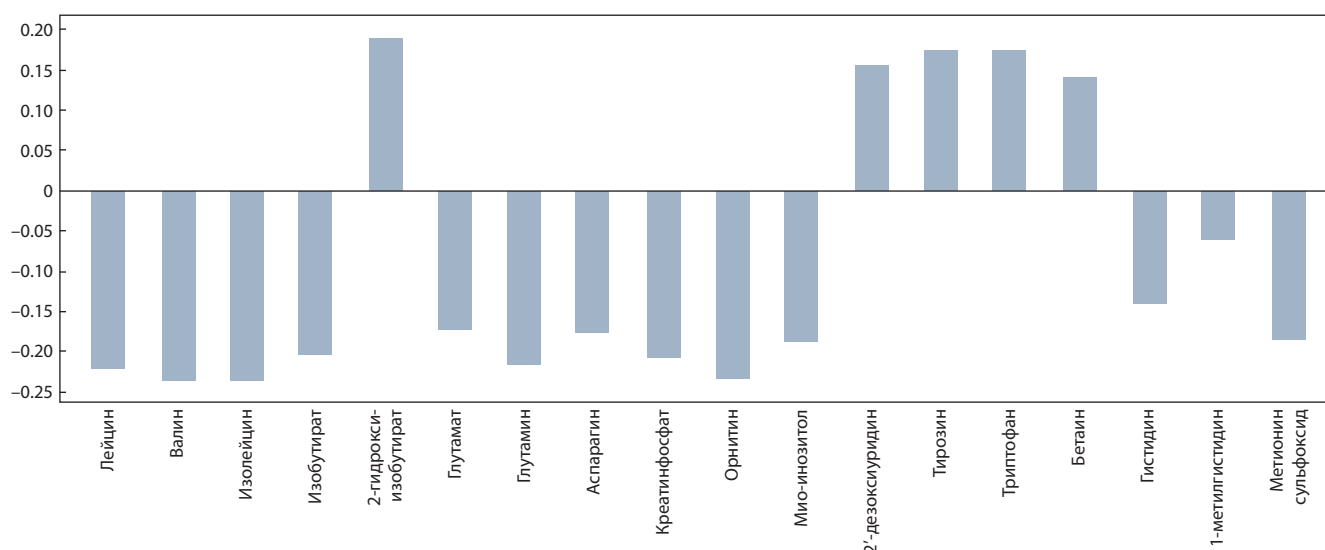


Рис. 2. Нагрузки на первую главную компоненту метаболитов, концентрации которых в сыворотке крови достоверно различались у крыс линий НИСАГ и WAG.

ожирением, инсулинорезистентностью, снижением толерантности к глюкозе и диабетом 2-го типа (Newgard et al., 2009; Wang et al., 2011; Roberts et al., 2014). Показано, что лейцин, изолейцин и валин участвуют в гипоталамической регуляции метаболизма глюкозы в печени (Arrieta-Cruz et al., 2016).

Перспективные когортные исследования с участием большого числа пациентов (2243 (Hu et al., 2016) и 27041 (Tobias et al., 2018)) свидетельствуют, что повышенные концентрации аминокислот группы ВСАА в плазме крови положительно коррелируют с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт, инфаркт миокарда, коронарная болезнь). У крыс линии НИСАГ ранее уже было обнаружено снижение уровня иммунореактивного инсулина в крови и толерантности к глюкозе, вероятно, вследствие генетически обусловленной повышенной активности симпатoadrenalовой и тиреоидной систем (Shorin et al., 1990; Vuzueva et al., 2006). Активация симпатической иннервации поджелудочной железы снижает продукцию инсулина β -клетками, действуя через α_2 -адренорецепторы (van Duk et al., 1995), а тиреоидные гормоны оказывают влияние на продукцию инсулина через регуляцию секреции инсулиноподобного фактора роста 1 (Cavaliere et al., 1987). Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования: концентрации лейцина, изолейцина и валина в сыворотке крови достоверно повышены у крыс НИСАГ по сравнению с контролем (см. таблицу), что дает основание предположить, что аминокислоты группы ВСАА могут рассматриваться в качестве метаболических маркеров наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензии.

Мио-инозитол

Некоторые изомеры инозитола, в частности мио-инозитол, обладают инсулиноподобными свойствами и могут снижать инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом (Giordano et al., 2011; Croze, Soulaige, 2013). Показано, что концентрация мио-инозитола в плазме крови ассоциирована с уровнем АД у пациентов с гипертензией (Yang et al., 2016), а применение мио-инозитола в составе пищевой добавки в течение полугода снизило концентрации биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в менопаузе и с метаболическим синдромом в анамнезе (D'Anna et al., 2014). Предполагается, что производные инозитола воздействуют на P_3 -рецептор, который регулирует сократимость гладкомышечных стенок сосудов через кальциевые каналы L-типа (Abou-Saleh et al., 2013). Повышенный уровень мио-инозитола в сыворотке крови крыс линии НИСАГ с наследственной стресс-индуцированной гипертензией может свидетельствовать о его участии в патогенезе гипертензивного статуса крыс данной линии.

Короткоцепочечные жирные кислоты (short-chain fatty acids, SCFA)

Короткоцепочечные жирные кислоты (муравьиная, уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая и др.) образуются в толстом кишечнике при ферментации клетчатки, являются важным источником энергии для колоноцитов, а также имеют противо-

воспалительные и противоопухолевые свойства (Andoh et al., 2003; Fernández et al., 2016). Кислоты группы SCFA, вступая в реакции ацилирования, могут модифицировать гистоны, таким образом регулируя экспрессию генов, вовлеченных в механизмы развития метаболического синдрома, диабета 2-го типа, ишемического поражения тканей (Sabari et al., 2017; Chen et al., 2020). Снижение образования короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых бактериями кишечника, приводит к его дисфункции, воспалению, почечной недостаточности и, как следствие, повышению артериального давления (Kim et al., 2018; Felizardo et al., 2019). У крыс линии SHR со спонтанной гипертензией повышенное АД было ассоциировано с пониженным содержанием в микробиоте кишечника бактерий, продуцирующих ацетат и бутират (Yang et al., 2015).

Исследована также взаимосвязь между уровнем АД и содержанием различных кислот группы SCFA у солечувствительных крыс Dahl: высокая солевая нагрузка привела к повышению концентрации ацетата, пропионата и изобутирата в образцах фекалий (Bier et al., 2018). Механизмы такой взаимосвязи пока подробно не изучены, но существуют свидетельства того, что короткоцепочечные жирные кислоты могут воздействовать на сосуды и почки через эндотелиальные рецепторы, связанные с G-белками, что приводит к изменению уровня АД (Natarajan et al., 2016). У гипертензивных крыс НИСАГ также наблюдается изменение баланса кислот SCFA и их производных при сравнении с нормотензивным контролем: достоверно повышено содержание в крови изобутирата и понижено содержание 2-гидроксиизобутирата (см. таблицу).

Глутамат, глутамин

Показаны ассоциации концентраций глутамата и глутамина, а также активности печеночной аспаргат-аминотрансферазы с инсулинорезистентностью и развитием метаболического синдрома (Sookoian, Pirola, 2012). Существуют свидетельства того, что содержание глутамата в плазме крови положительно коррелирует с уровнем АД, индексом массы тела, концентрацией инсулина и триглицеридов. Соотношение глутамин/глутамат имеет обратную связь с этими параметрами (Liu X. et al., 2019). Учитывая, что у крыс НИСАГ в данном исследовании повышены уровни как глутамата, так и глутамина по отношению к контрольным крысам WAG, но при этом содержание глутамина (894.53 нмоль/мл) в несколько раз превышает содержание глутамата (208.58 нмоль/мл), определение причины межлинейных различий в концентрациях глутамата и глутамина требует дополнительных исследований.

Глутамат и глутамин также участвуют в метаболизме аргинина и орнитина, которые задействованы в цикле образования мочевины и оксида азота (Wilson et al., 2001). Концентрация орнитина в плазме крыс НИСАГ повышена по отношению к контролю. Известно, что введение α -дифлюорометилорнитина привело к восстановлению эндотелиальной функции и предотвратило повышение АД у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR (Demougeot et al., 2005). В более раннем исследовании на этой же линии крыс α -дифлюорометилорнитин снизил интенсивность сокращения аорты и хвостовой артерии в ответ на электрическую стимуляцию и введение норадреналина,

при этом также наблюдались уменьшение толщины стенки артерий и снижение содержания полиаминов в сосудах (Soltis et al., 1994).

Метаболиты, связанные с воспалительными процессами

В исследовании с участием здоровых добровольцев (323 человека) и пациентов, перенесших ишемический инсульт (323 человека), обнаружено, что холин, как и его метаболит – бетаин, способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (Zhong et al., 2021). Показано также, что длительное применение холина и бетаина в качестве пищевой добавки снижало уровень АД у больных гипертензией (Golzarand et al., 2021). Внутривенное введение бетаина крысам, у которых была смоделирована легочная гипертензия, привело к снижению АД в правом желудочке и легочной артерии, уменьшению степени гипертрофии желудочка и ремоделированию стенки артерии, предположительно, за счет противовоспалительного действия; также бетаин снизил уровни MCP-1, ET-1, NF-κB, TNF-α, IL-1β (Yang et al., 2018).

Триптофан – незаменимая ароматическая аминокислота. В организме млекопитающих метаболизм триптофана осуществляется по трем частично пересекающимся направлениям. Основной путь – кинурениновый – окисление и разрушение индольного кольца с образованием производных: кинуреновой и антралиновой кислот. Одна из 60 молекул триптофана при этом превращается в никотиновую кислоту (витамины В3, ниацин). Второй путь – серотониновый – превращение в серотонин и мелатонин. Третий путь – индольный – образование индольных производных, которые затем выводятся с мочой (Richard et al., 2009). Показано, что нарушения в звеньях кинуренинового пути приводят к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе к повышению АД (Song et al., 2017; Verheyen et al., 2017). Предполагают, что триптофан и кинуренин способствуют вазодилатации посредством участия в аденилатциклазной и гуанилатциклазной системах вторичных внутриклеточных посредников, запуская каскад реакций, приводящих к активации рецепторов оксида азота и снижению концентрации ионов Ca²⁺ в гладкомышечных стенках сосудов (Lincoln et al., 1990; Stasch et al., 2006; Wang et al., 2010).

Концентрации бетаина и триптофана достоверно снижены в сыворотке крови гипертензивных крыс линии НИСАГ по сравнению с нормотензивным контролем, что может говорить о том, что воспалительные процессы играют роль в установлении и поддержании гипертензивного статуса крыс НИСАГ. В последнее время появляется все больше свидетельств о важной роли воспаления сосудистой стенки в патогенезе гипертензивных состояний, в том числе с участием интерлейкинов IL-1β и IL-18 (Patrick et al., 2021).

Метаболиты, связанные с энергетическими процессами

Креатинфосфат является источником быстро мобилизуемой энергии в тканях, где энергетический обмен наиболее интенсивен, – скелетных мышцах, миокарде, мозге. Ввиду

того, что прямой транспорт АТФ через митохондриальную мембрану затруднен, креатинфосфат служит как «челнок», участвуя в транспорте химической энергии между митохондриями и местами использования энергии. АТФ с участием митохондриальной креатинкиназы фосфорилирует креатин в креатинфосфат, который направляется, например, к миофибриллам. Под действием креатинкиназы миофибрилл креатинфосфат фосфорилирует АДФ в АТФ с образованием креатина, который снова возвращается к митохондриям, и цикл повторяется (Bessman, Carpenter, 1985).

Изменения в содержании и соотношении креатина и фосфокреатина в тканях могут быть сигналом различных патологий (Strumia et al., 2012). Показано, что снижение соотношения креатинфосфат/АТФ коррелирует со степенью тяжести сердечной недостаточности (Neubauer et al., 1992) и с выраженностью гипертрофии миокарда (Ye et al., 2001). Известно также, что введение экзогенного креатинфосфата оказывает кардиопротективное действие на ишемизированный миокард (Scattolin et al., 1993; Azova et al., 2015; Zhang et al., 2015). В нашем исследовании у крыс НИСАГ концентрация креатинфосфата в сыворотке крови была повышена почти в три раза по сравнению с нормотензивным контролем. Для определения причины такого различия в периферических концентрациях креатинфосфата требуются дополнительные исследования, включающие оценку содержания креатинфосфата и соотношения креатинфосфат/АТФ в миокарде гипертензивных крыс НИСАГ.

Метаболиты, связанные с синтезом катехоламинов

Тирозин – ароматическая аминокислота, из которой под воздействием фермента тирозингидроксилазы синтезируются катехоламины: дофамин, адреналин, норадреналин. Катехоламины являются главными эффекторами симпатoadреналовой системы, влияют на сердечный выброс и сосудистое сопротивление (Lee et al., 2016). Основные показатели функции симпатoadреналовой системы – концентрации катехоламинов и активность тирозингидроксилазы (Yamabe et al., 1973; Moura et al., 2005), но содержание тирозина также может рассматриваться в качестве маркера нарушений синтеза катехоламинов: так, в метаболомном исследовании образцов мочи пациентов с гипертоническим нефросклерозом обнаружено снижение уровней тирозина и дофамина (Ovrehus et al., 2019).

Ранее было показано, что продукция адреналина надпочечниками и норадреналина в мозге повышена у крыс НИСАГ по сравнению с крысами WAG (Markel et al., 2007; Redina et al., 2021), это позволяет предположить, что сниженный уровень тирозина в сыворотке крови крыс НИСАГ является маркером изменений в синтезе катехоламинов.

Заключение

Метаболомный профиль сыворотки крови, маркирующий наличие стресс-зависимой формы артериальной гипертензии, можно описать следующим образом: наблюдаются повышение содержания в сыворотке крови лейцина, изолейцина, валина, мио-инозитола, изобутирата, глутамата, глутамина, орнитина, креатинфосфата и снижение концентраций 2-гидроксиизобутирата, бетаина,

триптофана, тирозина. Повышенные концентрации лейцина, изолейцина, валина и мио-инозитола ассоциированы с метаболизмом глюкозы и инсулинорезистентностью, наблюдаемой у крыс линии НИСАГ (Shorin et al., 1990; Пивоварова и др., 2020). Орнитин играет важную роль в образовании мочевины, а также связан с метаболизмом аргинина и продукцией вазоактивного фактора – оксида азота, следовательно, рассмотрение его в качестве метаболомного маркера патогенеза гипертонической болезни представляется вполне обоснованным. Бетаин характеризуется как соединение с противовоспалительным эффектом при различных патологиях (Zhao et al., 2018), поэтому уменьшение его концентрации в сыворотке крыс НИСАГ может маркировать участие воспалительного процесса в патогенезе артериальной гипертонии. Такую же роль негативного маркера воспалительного процесса может выполнять триптофан в сыворотке крови (Sorgdrager et al., 2019), снижение его у крыс НИСАГ может оказывать противовоспалительный эффект.

Полученные результаты являются отправной точкой для более детального изучения связи указанных метаболомных маркеров с развитием гипертензивного статуса на определенных этапах патогенеза стресс-зависимой формы артериальной гипертонии.

Список литературы / References

- Пивоварова Е.Н., Борисова М.А., Маркель А.Л. Экспериментальная модель метаболического синдрома, сопровождающегося неалкогольной жировой болезнью печени, на гипертензивных крысах НИСАГ с использованием фруктозной нагрузки. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;6(1):10-14. DOI 10.18699/Letters2020-6-02.
- [Pivovarova E.N., Borisova M.A., Markel A.L. Experimental model of metabolic syndrome accompanied by non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive ISIAH rats using fructose load. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;6(1):10-14. DOI 10.18699/Letters2020-6-02. (in Russian)]
- Aa J., Wang G., Hao H., Huang Q., Lu Y., Yan B., Zha W., Liu L., Kang A. Differential regulations of blood pressure and perturbed metabolism by total ginsenosides and conventional antihypertensive agents in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010;31(8):930-937. DOI 10.1038/aps.2010.86.
- Abou-Saleh H., Pathan A.R., Daalis A., Hubrack S., Abou-Jassoum H., Al-Naeimi H., Rusch N.J., Machaca K. Inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP₃) receptor up-regulation in hypertension is associated with sensitization of Ca²⁺ release and vascular smooth muscle contractility. *J. Biol. Chem.* 2013;288(46):32941-32951. DOI 10.1074/jbc.M113.496802.
- Akira K., Imachi M., Hashimoto T. Investigations into biochemical changes of genetic hypertensive rats using ¹H nuclear magnetic resonance-based metabonomics. *Hypertens. Res.* 2005;28(5):425-430. DOI 10.1291/hyres.28.425.
- Akira K., Masu S., Imachi M., Mitome H., Hashimoto M., Hashimoto T. ¹H nuclear magnetic resonance-based metabonomic analysis of urine from young spontaneously hypertensive rats. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008;46(3):550-556. DOI 10.1016/j.jpba.2007.11.017.
- Andoh A., Tsujikawa T., Fujiyama Y. Role of dietary fiber and short-chain fatty acids in the colon. *Curr. Pharm. Des.* 2003;9(4):347-358. DOI 10.2174/1381612033391973.
- Arrieta-Cruz I., Su Y., Gutiérrez-Juárez R. Suppression of endogenous glucose production by isoleucine and valine and impact of diet composition. *Nutrients*. 2016;8(2):79. DOI 10.3390/nu8020079.
- Azova M.M., Blagonravov M.L., Frolov V.A. Effect of phosphocreatine and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the expression of Bax and Bcl-2 proteins in left-ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;158(3):313-314. DOI 10.1007/s10517-015-2749-4.
- Bessman S.P., Carpenter C.L. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu. Rev. Biochem.* 1985;54(1):831-862. DOI 10.1146/annurev.bi.54.070185.004151.
- Bier A., Braun T., Khasbab R., Di Segni A., Grossman E., Haberman Y., Leibowitz A. A high salt diet modulates the gut microbiota and short chain fatty acids production in a salt-sensitive hypertension rat model. *Nutrients*. 2018;10(9):1154. DOI 10.3390/nu10091154.
- Brindle J.T., Nicholson J.K., Schofield P.M., Grainger D.J., Holmes E. Application of chemometrics to ¹H NMR spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and hypertension. *Analyst*. 2003;128(1):32-36. DOI 10.1039/B209155K.
- Buzueva I.I., Filyushina E.E., Shmerling M.D., Markel A.L., Yakobson G.S. Age-related structural characteristics of the adrenal medulla in hypertensive NISAG rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006;142(6):651-653. DOI 10.1007/s10517-006-0441-4.
- Byrd J.B. Personalized medicine and treatment approaches in hypertension: current perspectives. *Integr. Blood Press. Control*. 2016;9:59-67. DOI 10.2147/IBPC.S74320.
- Cavaliere H., Meyer K., Geraldo M.-N. Effect of thyroid hormone therapy on plasma insulin-like growth factor I levels in normal subjects, hypothyroid patients and endemic cretins. *Horm. Res. Paediatr.* 1987;25(3):132-139. DOI 10.1159/000180644.
- Chen X.F., Chen X., Tang X. Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases. *Clin. Sci.* 2020;134(6):657-676. DOI 10.1042/CS20200128.
- Croze M.L., Soulage C.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95(10):1811-1827. DOI 10.1016/j.biochi.2013.05.011.
- D'Anna R., Santamaria A., Cannata M.L., Interdonato M.L., Giorgianni G.M., Granese R., Corrado F., Bitto A. Effects of a new flavonoid and Myo-inositol supplement on some biomarkers of cardiovascular risk in postmenopausal women: a randomized trial. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:653561. DOI 10.1155/2014/653561.
- De Meyer T., Sinnaeve D., Van Gasse B., Tsiportkova E., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Gillebert T.C., Bekeert S., Martins J.C., Van Criekinge W. NMR-based characterization of metabolic alterations in hypertension using an adaptive, intelligent binning algorithm. *Anal. Chem.* 2008;80(10):3783-3790. DOI 10.1021/ac7025964.
- Demougeot C., Prigent-Tessier A., Marie C., Berthelot A. Arginase inhibition reduces endothelial dysfunction and blood pressure rising in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2005;23(5):971-978. DOI 10.1097/01.hjh.0000166837.78559.93.
- Felizardo R.J.F., Watanabe I.M., Dardi P., Rossoni L.V., Câmara N.O.S. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol. Res.* 2019;141:366-377. DOI 10.1016/j.phrs.2019.01.019.
- Fernández J., Redondo-Blanco S., Gutiérrez-del-Río I., Miguélez E.M., Villar C.J., Lombo F. Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: A review. *J. Funct. Foods*. 2016;25:511-522. DOI 10.1016/j.jff.2016.06.032.
- Fomenko M.V., Yanshole L.V., Tsentlovich Y.P. Stability of metabolomic content during sample preparation: blood and brain tissues. *Metabolites*. 2022;12(9):811. DOI 10.3390/metabo12090811.
- Friso S., Carvajal C.A., Fardella C.E., Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl. Res.* 2015;165(1):154-165. DOI 10.1016/j.trsl.2014.06.007.
- Giordano D., Corrado F., Santamaria A., Quattrone S., Pintaudi B., Di Benedetto A., D'Anna R. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2011;18(1):102-104. DOI 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b.
- Golzarand M., Bahadoran Z., Mirmiran P., Azizi F. Dietary choline and betaine intake and risk of hypertension development: a 7.4-year

- follow-up. *Food Funct.* 2021;12(9):4072-4078. DOI 10.1039/D0FO03208E.
- Hoffmann T.J., Ehret G.B., Nandakumar P., Ranatunga D., Schaefer C., Kwok P.Y., Iribarren C., Chakravarti A., Risch N. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat. Genet.* 2017;49(1):54-64. DOI 10.1038/ng.3715.
- Hu W., Sun L., Gong Y., Zhou Y., Yang P., Ye Z., Fu J., Huang A., Fu Z., Yu W., Zhao Y., Yang T., Zhou H. Relationship between branched-chain amino acids, metabolic syndrome, and cardiovascular risk profile in a Chinese population: a cross-sectional study. *Int. J. Endocrinol.* 2016;2016:8173905. DOI 10.1155/2016/8173905.
- Kim S., Goel R., Kumar A., Qi Y., Lobaton G., Hosaka K., Mohammed M., Handberg E.M., Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin. Sci.* 2018;132(6):701-718. DOI 10.1042/CS20180087.
- Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol. Res.* 2017;124:116-125. DOI 10.1016/j.phrs.2017.07.026.
- Lee Y.H., Kim Y.G., Moon J.Y., Kim J.S., Jeong K.H., Lee T.W., Ihm C.G., Lee S.H. Genetic variations of tyrosine hydroxylase in the pathogenesis of hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2016;14(2):21-26. DOI 10.5049/EBP.2016.14.2.21.
- Lincoln T.M., Cornwell T.L., Taylor A.E. cGMP-dependent protein kinase mediates the reduction of Ca²⁺ by cAMP in vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1990;258(3):C399-C407. DOI 10.1152/ajpcell.1990.258.3.C399.
- Liu X., Zheng Y., Guasch-Ferré M., Ruiz-Canela M., Toledo E., Clish C., Liang L., Razquin C., Corella D., Estruch R., Fito M., Gómez-Gracia E., Arós F., Ros E., Lapetra J., Fiol M., Serra-Majem L., Papandreou C., Martínez-González M.A., Hu F.B., Salas-Salvadó J. High plasma glutamate and low glutamine-to-glutamate ratio are associated with type 2 diabetes: case-cohort study within the PREDIMED trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019;29(10):1040-1049. DOI 10.1016/j.numecd.2019.06.005.
- Liu Y., Chen T., Qiu Y., Cheng Y., Cao Y., Zha A., Jia W. An ultrasonication-assisted extraction and derivatization protocol for GC/TOFMS-based metabolite profiling. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011;400:1405-1417. DOI 10.1007/s00216-011-4880-z.
- Markel A.L., Redina O.E., Gilinsky M.A., Dymshits G.M., Kalashnikova E.V., Khvorostova Yu.V., Fedoseeva L.A., Jacobson G.S. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. *J. Endocrinol.* 2007;195(3):439-450. DOI 10.1677/JOE-07-0254.
- Moura E., Costa P.M.P., Moura D., Guimarães S., Vieira-Coelho M.A. Decreased tyrosine hydroxylase activity in the adrenals of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2005;76(25):2953-2964. DOI 10.1016/j.lfs.2004.11.017.
- Natarajan N., Hori D., Flavahan S., Stepan J., Flavahan N.A., Berkowitz D.E., Pluznick J.L. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol. Genomics.* 2016;48(11):826-834. DOI 10.1152/physiolgenomics.00089.2016.
- Neubauer S., Krahe T., Schindler R., Horn M., Hillenbrand H., Entzeroth C., Mader H., Kromer E.P., Riegger G.A., Lackner K. 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation.* 1992;86(6):1810-1818. DOI 10.1161/01.CIR.86.6.1810.
- Newgard C.B., An J., Bain J.R., Muehlbauer M.J., Stevens R.D., Lien L.F., Haqq A.M., Shah S.H., Arlotto M., Slentz C.A., Rochon J., Gallup D., Ilkayeva O., Wenner B.R., Yancy W.S., Eisensohn H., Musante G., Surwit R.S., Millington D.S., Butler M.D., Svetkey L.P. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009;9(4):311-326. DOI 10.1016/j.cmet.2009.02.002.
- Niu W.Q., Zhao H.Y., Zhou L., Dai X.X., Wang D.Y., Cao J., Wang B. Interacting effect of genetic variants of angiotensin II type 1 receptor on susceptibility to essential hypertension in Northern Han Chinese. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23(1):68-71. DOI 10.1038/jhh.2008.77.
- Ovrehus M.A., Bruheim P., Ju W., Zelnick L.R., Langlo K.A., Sharma K., de Boer I.H., Hallan S.I. Gene expression studies and targeted metabolomics reveal disturbed serine, methionine, and tyrosine metabolism in early hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int. Rep.* 2019;4(2):321-333. DOI 10.1016/j.ekir.2018.10.007.
- Pang Z., Chong J., Zhou G., de Lima Morais D.A., Chang L., Barrette M., Gauthier C., Jacques P.É., Li S., Xia J. MetaboAnalyst 5.0: narrowing the gap between raw spectra and functional insights. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(W1):W388-W396. DOI 10.1093/nar/gkab382.
- Patrick D.M., van Beusecum J.P., Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr. Opin. Physiol.* 2021;19:92-98. DOI 10.1016/j.cophys.2020.09.016.
- Redina O.E., Smolenskaya S.E., Polityko Y.K., Ershov N.I., Gilinsky M.A., Markel A.L. Hypothalamic norepinephrine concentration and heart mass in hypertensive ISIAH rats are associated with a genetic locus on chromosome 18. *J. Pers. Med.* 2021;11(2):67. DOI 10.3390/jpm11020067.
- Richard D.M., Dawes M.A., Mathias C.W., Acheson A., Hill-Kapturczak N., Dougherty D.M. L-tryptophan: basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int. J. Tryptophan Res.* 2009;2:45-60. DOI 10.4137/ijtrs.2129.
- Roberts L.D., Koulman A., Griffin J.L. Towards metabolic biomarkers of insulin resistance and type 2 diabetes: progress from the metabolome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):65-75. DOI 10.1016/S2213-8587(13)70143-8.
- Sabari B.R., Zhang D., Allis C.D., Zhao Y. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017;18(2):90-101. DOI 10.1038/nrm.2016.140.
- Scattolin G., Gabellini A., Desideri A., Formichi M., Caneve F., Corbara F. Diastolic function and creatine phosphate: an echocardiographic study. *Curr. Ther. Res.* 1993;54(5):562-571. DOI 10.1016/S0011-393X(05)80677-0.
- Shorin Yu.P., Markel' A.L., Selyatitskaia V.G., Pal'chikova N.A., Grinberg P.M., Amstislavskii S.Ya. Endocrine-metabolic relations in rats with genetic arterial hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1990;109(6):575-576. DOI 10.1007/BF00841441.
- Soltis E.E., Newman P.S., Olson J.W. Eflornithine treatment in SHR: potential role of vascular polyamines and ornithine decarboxylase in hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1994;16(5):595-610. DOI 10.3109/10641969409067964.
- Song P., Ramprasath T., Wang H., Zou M.H. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(16):2899-2916. DOI 10.1007/s00018-017-2504-2.
- Sookoian S., Pirola C.J. Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(29):3775-3781. DOI 10.3748/wjg.v18.i29.3775.
- Sorgdrager F.J., Naudé P.J., Kema I.P., Nollen E.A., Deyn P.P.D. Tryptophan metabolism in inflammation: from biomarker to therapeutic target. *Front. Immunol.* 2019;10:2565. DOI 10.3389/fimmu.2019.02565.
- Stasch J.P., Schmidt P.M., Nedvetsky P.I., Nedvetskaya T.Y., Kumar A.H.S., Meurer S., Deile M., Taye A., Knorr A., Lapp H., Müller H., Turgay Y., Rothkegel C., Tersteegen A., Kemp-Harper B., Müller-Esterl W., Schmidt H.H.W. Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels. *J. Clin. Invest.* 2006;116(9):2552-2561. DOI 10.1172/JCI28371.
- Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives. *Adv. Ther.* 2012;29(2):99-123. DOI 10.1007/s12325-011-0091-4.
- Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M., Khan B.V., Kirch W., Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J. Hum. Hypertens.* 2010;24(5):336-344. DOI 10.1038/jhh.2009.76.

- Tobias D.K., Lawler P.R., Harada P.H., Demler O.V., Ridker P.M., Manson J.E., Cheng S., Mora S. Circulating branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a prospective cohort of US women. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2018;11(4):e002157. DOI 10.1161/CIRCGEN.118.002157.
- Toland E.J., Saad Y., Yerga-Woolwine S., Ummel S., Farms P., Ramdath R., Frank B.C., Lee N.H., Joe B. Closely linked non-additive blood pressure quantitative trait loci. *Mamm. Genome.* 2008;19(3):209-218. DOI 10.1007/s00335-008-9093-1.
- Tsentlovich Y.P., Zelentsova E.A., Yanshole L.V., Yanshole V.V., Odud I.M. Most abundant metabolites in tissues of freshwater fish pike-perch (*Sander lucioperca*). *Sci. Rep.* 2020;10(1):17128. DOI 10.1038/s41598-020-73895-3.
- van Duk G., Scheurink A., Ritter S., Steffens A. Glucose homeostasis and sympathoadrenal activity in mercaptoacetate-treated rats. *Physiol. Behav.* 1995;57(4):759-764. DOI 10.1016/0031-9384(94)00323-8.
- Verheyen N., Meinitzer A., Grübler M.R., Ablasser K., Kolesnik E., Fahrleitner-Pammer A., Belyavskiy E., Trummer C., Schwetz V., Pieske-Kraigher E., Voelkl J., Alesutan I., Catena C., Sechi L.A., Brussee H., von Lewinski D., März W., Pieske B., Pilz S., Tomaschitz A. Low-grade inflammation and tryptophan-kynurenine pathway activation are associated with adverse cardiac remodeling in primary hyperparathyroidism: the EPATH trial. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017;55(7):1034-1042. DOI 10.1515/cclm-2016-1159.
- Wang T.J., Larson M.G., Vasan R.S., Cheng S., Rhee E.P., McCabe E., Lewis G.D., Fox C.S., Jacques P.F., Fernandez C., O'Donnell C.J., Carr S.A., Motha V.M., Florez J.C., Souza A., Melander A., Clish C.B., Gerszten R.E. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat. Med.* 2011;17(4):448-453. DOI 10.1038/nm.2307.
- Wang Y., Liu H., McKenzie G., Witting P.K., Stasch J.-P., Hahn M., Changsirivathanathamrong D., Wu B.J., Ball H.J., Thomas S.R., Kapoor V., Celermajer D.S., Mellor A.L., Keaney J.F. Jr., Hunt N.H., Stocker R. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat. Med.* 2010;16(3):279-285. DOI 10.1038/nm.2092.
- Wilson C.J., Lee P.J., Leonard J.V. Plasma glutamine and ammonia concentrations in ornithine carbamoyltransferase deficiency and citrullinaemia. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001;24(7):691-695. DOI 10.1023/A:1012995701589.
- Yamabe H., De Jong W., Lovenberg W. Further studies on catecholamine synthesis in the spontaneously hypertensive rat: catecholamine synthesis in the central nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* 1973;22(1):91-98. DOI 10.1016/0014-2999(73)90188-X.
- Yang J.M., Zhou R., Zhang M., Tan H.R., Yu J.Q. Betaine attenuates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats via inhibiting inflammatory response. *Molecules.* 2018;23(6):1274. DOI 10.3390/molecules23061274.
- Yang M., Yu Z., Deng S., Chen X., Chen L., Guo Z., Zheng H., Chen L., Cai D., Wen B., Wu Q., Liang F. A targeted metabolomics MRM-MS study on identifying potential hypertension biomarkers in human plasma and evaluating acupuncture effects. *Sci. Rep.* 2016;6(1):25871. DOI 10.1038/srep25871.
- Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., Zadeh M., Gong M., Qi Y., Zubcevic J., Sahay B., Pepine C.J., Raizada M.K., Mohamadzadeh M. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331-1340. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
- Ye Y., Gong G., Ochiai K., Liu J., Zhang J. High-energy phosphate metabolism and creatine kinase in failing hearts: a new porcine model. *Circulation.* 2001;103(11):1570-1576. DOI 10.1161/01.CIR.103.11.1570.
- Yoon M.S. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. *Nutrients.* 2016;8(7):405. DOI 10.3390/nu8070405.
- Yoshizawa F. New therapeutic strategy for amino acid medicine: notable functions of branched chain amino acids as biological regulators. *J. Pharmacol. Sci.* 2012;118(2):149-155. DOI 10.1254/jphs.11R05FM.
- Zelentsova E.A., Yanshole L.V., Melnikov A.D., Kudryavtsev I.S., Novoselov V.P., Tsentlovich Y.P. Post-mortem changes in metabolomic profiles of human serum, aqueous humor and vitreous humor. *Metabolomics.* 2020;16(7):80. DOI 10.1007/s11306-020-01700-3.
- Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Med. Res.* 2015;7(4):242-247. DOI 10.14740/jocmr2087w.
- Zhao G., He F., Wu C., Li P., Li N., Deng J., Zhu G., Ren W., Peng Y. Betaine in inflammation: mechanistic aspects and applications. *Front. Immunol.* 2018;9:1070. DOI 10.3389/fimmu.2018.01070.
- Zhong C., Miao M., Che B., Du J., Wang A., Peng H., Bu X., Zhang J., Ju Z., Xu T., He J., Zhang Y. Plasma choline and betaine and risks of cardiovascular events and recurrent stroke after ischemic stroke. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;114(4):1351-1359. DOI 10.1093/ajcn/nqab199.

ORCID ID

A.A. Seryapina orcid.org/0000-0002-8807-2580
Yu.K. Polityko orcid.org/0000-0003-2343-5085
L.V. Yanshole orcid.org/0000-0002-8265-6446
Yu.P. Tsentlovich orcid.org/0000-0002-1380-3000
A.L. Markel orcid.org/0000-0002-1550-1647

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-20025) совместно с Министерством науки Новосибирской области (соглашение № 0000005406995998225120532 p-36 от 06.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 29.11.22. После доработки 01.03.23. Принята к публикации 02.03.23.