

© Н.В. БАЛАШОВА, Л.Д. ГУЛИА, Р.М. БЕНИЯ, 2021

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2021

УДК 616.12-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2021.3.6

ОБМЕН БЕЛКА И РИТМ СЕРДЦА. НА ПРИЕМЕ ПАЦИЕНТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тип статьи: лекция

Н.В. Балашова^{1, 2}, Л.Д. Гулиа¹, Р.М. Бения¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

Балашова Наталья Валерьевна, канд. биол. наук, доцент; orcid.org/0000-0002-0548-3414,
e-mail: BalashovaN77@mail.ru

Гулиа Леонид Деомидович, врач

Бения Роланд Мушникович, канд. мед. наук, зав. отделением

Расширяется представление о патогенетических механизмах, приводящих к структурной перестройке миокарда и формированию фибрилляции предсердий (ФП). К сожалению, единого теоретического понимания, позволившего целиком объяснить патогенез и, таким образом, приблизиться к 100% результатам эффективности терапии, пока нет. В первую очередь на приеме пациентов с ФП (а это чаще больные старших возрастных групп) врач оценивает состояние углеводного и жирового обмена и объемные показатели предсердий по данным эхокардиографии, тогда как состояние белкового обмена в ряде случаев остается без пристального внимания клинициста. В работе проанализированы факторы, приводящие к нарушению белкового обмена (синтеза белка) у пациентов с нарушениями ритма сердца. Среди них нарушения нутритивного статуса (в том числе снижение потребления белка, магния, витамина D), нарушения в работе пищеварительной системы, гормональные нарушения (возрастные нарушения в гормональном статусе пациентов, нарастание с возрастом саркопении, присоединение в ряде случаев метаболического синдрома с формированием инсулинорезистентности). Заострено внимание на влиянии ИФР-1 (инсулиноподобного фактора роста-1) на миокард. Поставлен вопрос о прогностическом значении уровней ИФР-1 и белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBP), в сыворотке крови для развития ФП.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, белок, витамин D, инсулиноподобный фактор роста-1

PROTEIN METABOLISM AND HEART RATE. THERE IS A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION AT THE RECEPTION

N.V. Balashova^{1, 2}, L.D. Gulia¹, R.M. Benyia¹

¹ Moscow regional research Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, 129110, Russian Federation

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, 117198, Russian Federation

Natal'ya V. Balashova, Cand. Biol. Sci., Associate Professor; orcid.org/0000-0002-0548-3414,
e-mail: BalashovaN77@mail.ru

Leonid D. Gulia, doctor

Roland M. Benyia, Cand. Med. Sci., Head of the Department

The understanding of the pathogenetic mechanisms leading to the structural restructuring of the myocardium and the formation of atrial fibrillation (AF) is expanding. Unfortunately, there is still no single theoretical understanding that would allow us to fully explain the pathogenesis and, thus, approach 100% results of the effectiveness of therapy. First of all, when receiving patients with AF (and these are more often patients of older age groups), the doctor evaluates the state of carbohydrate and fat metabolism and atrial volume indicators

according to echocardiography. While the state of protein metabolism in some cases remains without the close attention of the clinician. The article analyzes the factors leading to a violation of protein metabolism (protein synthesis) in patients with heart rhythm disorders. Among them are disorders of the nutritional status (including a decrease in the intake of protein, magnesium, vitamin D), disorders in the digestive system, hormonal disorders (age-related disorders of the hormonal status of patients, an increase in sarcopenia with age, the addition in some cases of a metabolic syndrome with the formation of insulin resistance). Attention is focused on the effect of IGF-1 (insulin-like growth factor-1) on the myocardium. The question is raised about the prognostic value of the levels of IRF-1 and IRF-binding proteins (IGFBP) in the blood serum for the development of AF.
 Keywords: heart rhythm disorders, atrial fibrillation, protein, vitamin D, Insulin-like growth factor-1

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – серьезное нарушение сердечного ритма. Расширяется представление о патогенетических механизмах, приводящих к структурной перестройке миокарда и формированию ФП. Среди них генетические нарушения в работе ионных каналов, клеточные и субклеточные изменения, генетический (наследственный) полиморфизм работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), различные аномалии ветвления легочных вен (триггерная активность легочных вен, так как в этой области соприкасаются как электрически и онтогенетические, так и структурно разнородные ткани), структурная пере-

стройка рабочего миокарда с формированием зон триггерной активности.

В первую очередь на приеме пациентов с ФП (а это чаще больные старших возрастных групп) врач оценивает состояние углеводного и жирового обмена и объемные показатели предсердий по данным эхокардиографии, тогда как состояние белкового обмена в ряде случаев остается без пристального внимания клинициста. Синтез белка (сократительных белков миокарда – актина и миозина), белков кальциевых, калиевых, натриевых каналов, и т.д.) – это основа для обеспечения нормальной работы сердечно-сосудистой системы. На рисунке 1 на условном примере кардиомиоцита приведены этапы синтеза белка в клетке.

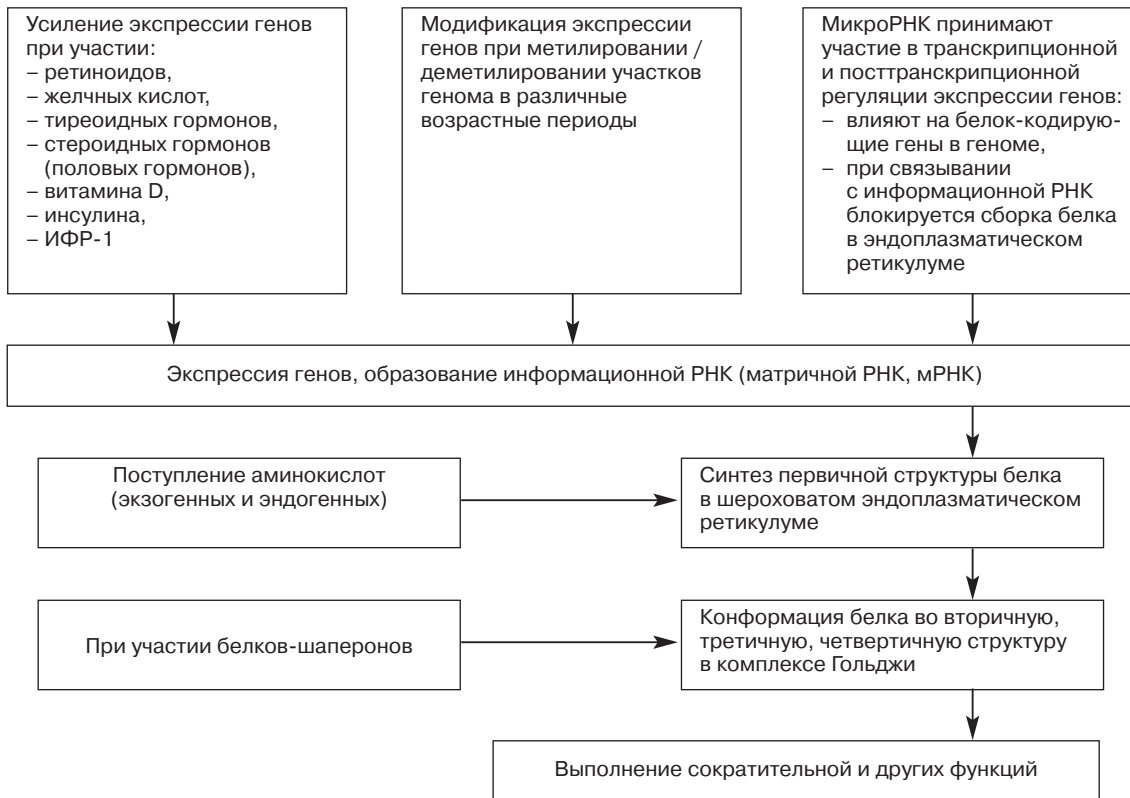


Рис. 1. Этапы синтеза белка в клетке (на примере кардиомиоцита)

МикроРНК – класс малых некодирующих молекул РНК, в геноме человека содержится более 1600 генов миРНК; мРНК – матричная (информационная) РНК, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

Факторы, приводящие к нарушению синтеза белка

В целом можно выделить несколько составляющих ухудшения белкового обмена с возрастом:

1. Недостаточное поступление белка с рационом может возникать из-за общего снижения белка в рационе, снижения кислотности желудочного сока (в результате чего не произойдет полноценная активация пепсина), нарушений процессов пищеварения из-за хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, снижения активности ферментов поджелудочной железы. Известно, что уже после 35 лет начинают выявляться гистологические, патоморфологические изменения в поджелудочной железе [1]. Она в свою очередь снижает выработку ферментов для переваривания белка. Следствием этих процессов, даже при нормальном содержании белка в рационе, будут недостаточный гидролиз белков и уменьшение поступления аминокислот в кровотоки.

2. При уменьшении в рационе лизина (незаменимой аминокислоты, содержится в куриных яйцах, рыбе и морепродуктах, постном мясе, сырах и молочной продукции. В растительных источниках содержание лизина гораздо меньше) также снизится синтез белка в мышцах и соединительной ткани, уменьшится количество карнитина.

3. Возрастное изменение гуморальной регуляции синтеза белка:

а) снижение уровня продукции эстрогенов в яичниках у женщин с наступлением менопаузы;

б) постепенное снижение уровня тестостерона в крови у мужчин, начиная с 4-го десятилетия жизни, на 1% в год. С 65-летнего возраста постепенное снижение синтеза ДГАС (дегидроэпиандростендион сульфата) в надпочечниках [2]. ДГАС – это предшественник андростендиона и тестостерона, синтез которого также зависит от уровня физической активности и диеты;

в) увеличение частоты выявления субклинического и клинического гипотиреоза с возрастом. По данным литературы, частота выявления гипотиреоза составляет 1:1 тыс. мужчин и 19:1 тыс. женщин в популяции. Дефицит трийодтиронина и тироксина при гипотиреозе может отрицательно сказаться на скорости экспрессии генома, что проявится в снижении синтеза белка в клетках;

г) в случае же саркопении (прогрессивно развивающейся в старших возрастных группах), снижения физической активности не только общая детренированность сердечно-сосудистой системы, но и увеличение массы тела (преимущественно за счет роста содержания висцерального жира) неминуемо приведут к усилению инсулинорезистентности. Снижение чувствительности рецепторов к инсулину, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, отложение их в печени и усиление синтеза холестерина под влиянием инсулина в свою очередь ведут к формированию метаболического синдрома.

По данным ряда авторов [3], аритмогенез, ФП ассоциированы с инсулинорезистентностью;

д) начиная с 50-летнего возраста отмечается снижение секреции СТГ в гипофизе (так называемая соматопауза). СТГ (соматотропин) активирует выработку инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) преимущественно в печени. ИФР-1 входит в семейство белков гормона роста [4], идентичен соматомедину (Sm-C). Инсулиноподобные факторы роста I и II типов регулируют пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, клеточную адгезию и метаболизм в различных тканях и типах клеток. В кровотоке находятся в свободном состоянии и в связанном со специфическими связывающими белками (IGFBP). Основными регуляторами синтеза ИФР-1 являются соматотропин (гормон роста, GH) и прием пищи. Известно, что ИФР-1, как и инсулин, стимулирует синтез белка, влияет на рост сердечной мышцы, ее способность к сокращению, на кардиальную реполяризацию [5, 6].

У больных с акромегалией на фоне гиперпродукции ИФР-1 нарушается работа сердечно-сосудистой системы [7]. Для кардиомиопатии при акромегалии характерны кардиомегалия, увеличение желудочков, заместительный фиброз, дегенерация кардиомиоцитов с дальнейшим развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8, 9].

Научная доказательная база на основании исследований

В опытах на кроликах были проанализированы профиль мРНК и влияние ИФР-1 на фиброз предсердий (как основу для развития ФП) [10]. J. Wang et al. [11] в экспериментах на крысах сделали вывод о профибротической активности ИФР-1 (рис. 2). Однако роль и механизмы ИФР-1 в структурном ремоделировании миокарда при ФП все еще до конца неясны.

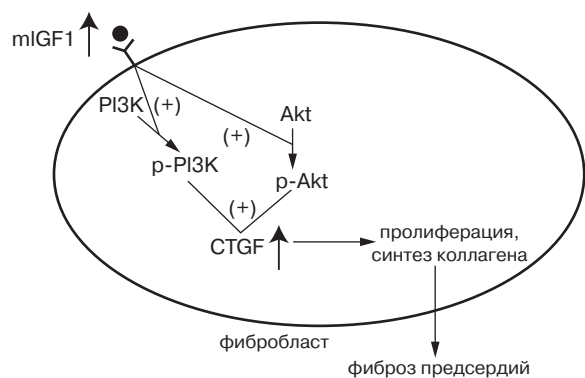


Рис. 2. Роль ИФР-1 в фиброзе предсердий

Повышение уровня mIGF-1 (рекомбинантный мышинный ИФР-1) каскадно приводило к увеличению продукции в фибробласте CTGF (фактора роста соединительной ткани), пролиферации синтеза коллагена и формированию фиброза предсердий.

Примечание: mIGF-1 – рекомбинантный мышинный ИФР-1, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt – протеинкиназа B, CTGF – фактор роста соединительной ткани

В работе E. Duron et al. [12] у пожилых людей с нормальным ритмом сердца и с ФП были проанализированы данные определения уровня ИФР-1, связывающий белок-3 (IGFBP-3). 719 участников (средний возраст $78,2 \pm 6,8$ года, из них 31,8% мужчины) были разделены на 2 группы: участники с ФП ($n=91$) или без ФП ($n=628$). После корректировки на возраст и пол средние уровни ИФР-1 и IGFBP-3 в сыворотке крови были значительно ниже среди участников с ФП, чем среди участников без ФП (среднее значение ИФР-1 в нг/мл [SD] = 133,8 [66,6] против 157,9 [80,0], $p=0,02$; среднее значение IGFBP-3 в нг/мл [SD] = 3,653 [1,393] против 4,151 [1,583], $p=0,03$ соответственно). После корректировки на сопутствующие факторы (возраст, пол, прием бета-блокаторов, ЧСС, артериальная гипертензия, инсульт и ХСН) низкий уровень ИФР-1 в сыворотке крови (или [95% ДИ] = 0,66 [0,49–0,87]) и низкий уровень IGFBP-3 в сыворотке крови (0,71 [0,54–0,93]) оставались независимыми детерминантами ФП. Был сделан вывод о том, что низкий уровень ИФР-1 и низкий уровень IGFBP-3 в сыворотке крови были независимо связаны с ФП в этой пожилой популяции. Поставлен вопрос о прогностическом значении уровней ИФР-1 и/или IGFBP-3 в сыворотке крови для развития ФП.

Влияние нарушений нутритивного статуса пациентов на белковый обмен

Указанные изменения усугубляются на фоне витаминно-минеральных дефицитов, в первую очередь на фоне дефицита витамина D и магния.

Дефицит витамина D широко распространен у населения нашей страны из-за недостаточной инсоляции, зачастую сниженного потребления витамина D с продуктами питания (наибольшее количество витамина D содержится в жирной морской глубоководной рыбе, рыбе северных морей) [13]. Витамин D известен как регулятор гомеостаза кальция и костной ткани. Широко применяется для борьбы с остеопорозом при старении. Дефицит 25-гидроксивитамина D связан с риском развития хронических заболеваний при старении, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, когнитивные дисфункции и рак. Как и в случае других витаминов, установлен ряд новых механизмов действия витамина D. Положительное влияние витамина D на сворачивание правильной белковой структуры препятствует накоплению белковых агрегатов при старении и устраняет токсичность β -амилоида. Это может лежать в основе терапевтического эффекта витамина D при нейродегенеративных заболеваниях, нарушениях когнитивных функций и работы иммунной системы и др. [14]. Биологические эффекты витамина D осуществляются через взаимодействие со специфическим рецептором витамина (VDR). Мутации VDR вызывают наследственный рахит, не поддающийся лечению с помощью витамина D. Данный синдром характеризуется гипокальциемией, гиперпаратиреоидизмом и рахитом, связанным с нарушением минерального обмена.

После связывания витамина D с VDR активируется экспрессия множества генов. В проекте НРА РНК-seq нормальных тканей было выполнено РНК-секвенирование из образцов 27 различных тканей (95 человек) с целью определения тканеспецифичности всех генов, кодирующих белок VDR (vitamin D receptor) (рис. 3) [15].

Связывание VDR приводит к экспрессии или трансрепрессии многих специфических генов. Среди них субстрат рецептора инсулина (белок сигнального пути инсулина в глюкозависимых тканях (мышцах, печени, жировой ткани), белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста и продлевающие его биологическое действие), регуляторный белок PPAR- δ (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип δ ; участвует в регуляции гомеостаза глюкозы, холестерина в организме). VDR также участвует в посттранскрипционных механизмах, направленных на микроРНК.

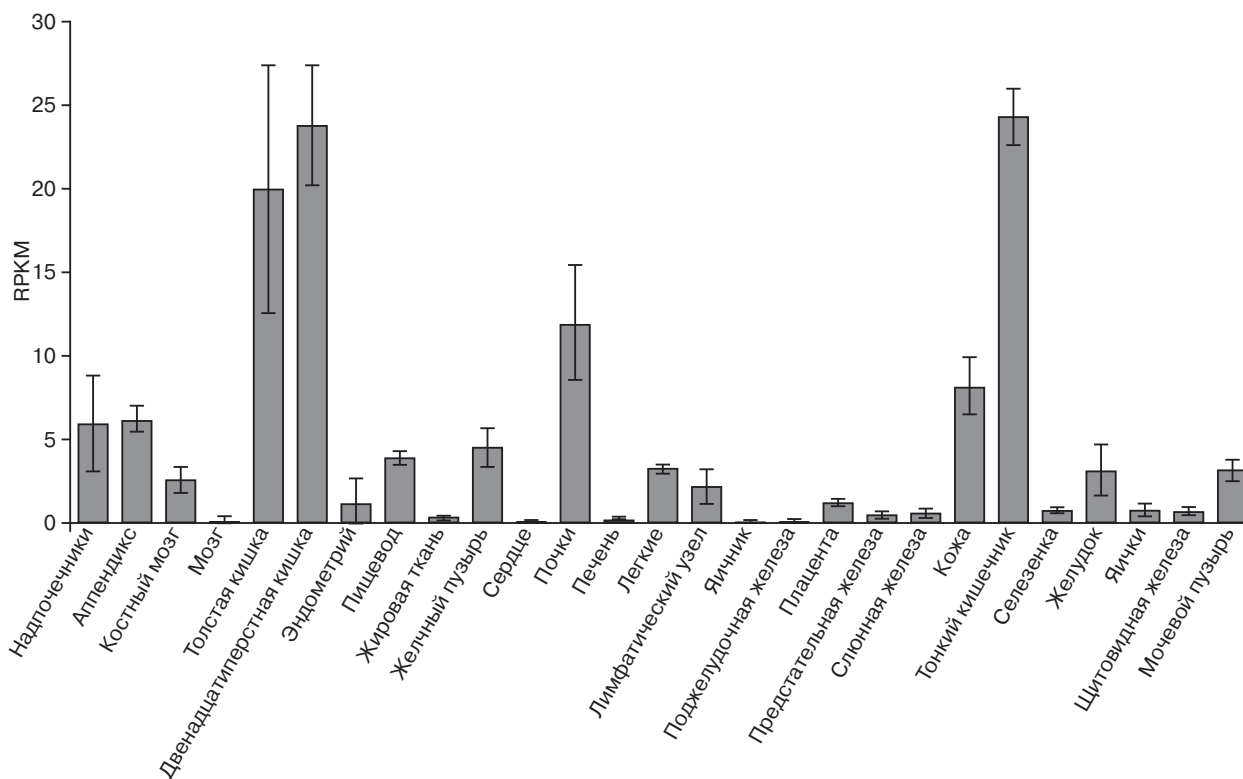


Рис. 3. Экспрессия рецептора VDR в разных тканях (цит. по [15])

Примечание: RPKM – reads per kilobase per million reads placed VDR vitamin D receptor [Homo sapiens (human)] (количество считываний)

Взаимосвязи между изменениями метаболизма витамина D и электрическим ремоделированием ЛП

Описана взаимосвязь витамина D с РААС и ФП [16], а также риск возникновения нарушений ритма сердца на фоне дефицита витамина D [17–19]. В ряде работ обсуждаются вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний приемом витамина D [20], в том числе с использованием его высоких доз [21].

Заключение

Оценка рациона пациента: вопросы о полноценном питании, достаточном потреблении белка в рационе, витамина D; диагностика нарушений функций желудочно-кишечного тракта, исключение метаболического синдрома и нарушений эндокринной регуляции – это основа для комплексной оценки белкового обмена у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Полученные данные обследования помогут улучшить лечебно-диагностическую тактику у пациентов с нарушениями ритма сердца и немного приблизить сообщество к пониманию тонких причин, приводящих к формированию данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Прошина А.Е., Кривова Ю.С., Барабанов В.М., Савельев С.В. Иммуногистохимическое исследование наиболее крупных островков поджелудочной железы человека при старении и при сахарном диабете 1 и 2 типов, перспективы для трансплантации. *Сахарный диабет*. 2013; 4: 38–43. Proschina A.E., Krivova Yu.S., Barabanov V.M., Savelyev S.V. Immunohistochemical study of the largest islets of the human pancreas in aging and in type 1 and 2 diabetes mellitus, prospects for transplantation. *Diabetes mellitus*. 2013; 4: 38–43. (in Russ.).
2. Гончаров Н.П., Каця Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 1: 13–22. Goncharov N.P., Katia G.V. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis, metabolism, biological effect and clinical application (analytical review) *Andrology and Genital Surgery*. 2015; 1: 13–22 (in Russ.).
3. Chan Y.H., Chang G.J., Lai Y.J. et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019; 18 (1): 125.
4. Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Smirnov A.N. Endocrine regulation. Biochemical and physiological aspects: studies. manual. GEOTAR-Media, 2009. (in Russ.).
5. Itermann T., Noord C., Friedrich N. et al. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization. *Growth Horm. IGF Res*. 2012; 22 (1): 1–5.

6. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008; 69 (3): 347–58.
7. Волеводз Н.Н. Гормон роста и сердечно-сосудистая система *Проблемы эндокринологии*. 2011; 4: 37–47.
Volevodz N.N. Growth hormone and the cardiovascular system *Problems of endocrinology*. 2011; 4: 37–47 (in Russ.).
8. Colao A., Grasso L.F.S., Di Somma C. et al. Acromegaly and Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019; 15 (3): 399–408.
9. Toyozaki T., Hiroe M., Hasumi M. et al. Insulin-like growth factor I receptors in human cardiac myocytes and their relation to myocardial hypertrophy. *Jpn Circ. J*. 1993; 57 (12): 1120–7.
10. Li Z., Wang X., Wang W. et al. Altered long non-coding RNA expression profile in rabbit atria with atrial fibrillation: TCONS_00075467 modulates atrial electrical remodeling by sponging miR-328 to regulate CACNA1C. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2017; 108: 73–85.
11. Wang J., Li Z., Du J. et al. The expression profile analysis of atrial mRNA in rats with atrial fibrillation: the role of IGF1 in atrial fibrosis. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2019; 19 (1): 40.
12. Duron E., Vidal J.S., Funalot B. et al. Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and atrial fibrillation in the elderly. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2014; 69 (8): 1025–32.
13. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых. М., 2016 https://www.rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.pdf
Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults. Moscow, 2016. (in Russ.).
14. Mark K., Dumas K.J., Bhaumik D. et al. Vitamin D Promotes Protein Homeostasis and Longevity via the Stress Response Pathway Genes SKN-1, IRE-1, and XBP-1. *Cell Reports*. 2016; 17: 1227–37.
15. Bioproject HPA RNA-seq of normal tissues: PRJEB4337 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7421> https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=Graphics&list_uids=7421#gene-expression
16. Turin A., Bax J.J., Doukas D. et al. Interactions Among Vitamin D, Atrial Fibrillation, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Am. J. Cardiol*. 2018; 122 (5): 780–84.
17. Huang W.L., Yang J., Yang J. et al. Vitamin D and new-onset atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hellenic. J. Cardiol*. 2018; 59 (2): 72–7.
18. Chen W.R., Liu Z.Y., Shi Y. et al. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. 2014; 19 (2): 166–73.
19. Belen E., Aykan A.C., Kalaycioglu E. et al. Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2016; 25 (1): 51–7.
20. Carvalho L.S., Sposito A.C. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis*. 2015; 241 (2): 729–40.
21. Scragg R., Stewart A.W., Waayer D. et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *Jr. JAMA Cardiol*. 2017; 2 (6): 608–16.

Поступила 08.06.2021

Принята в печать 07.09.2021