

Т. В. Завальська

## Незамінні амінокислоти сироватки крові у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію

(Представлено членом-кореспондентом НАН України І. С. Чекманом)

*Наведено результати обстежень 68 хворих на стабільну та нестабільну стенокардію. Застосовано метод іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії. В сироватці крові визначено вміст незамінних амінокислот. У хворих на нестабільну стенокардію порівняно з хворими на стабільну стенокардію виявлено достовірне підвищення вмісту таких амінокислот: аргініну, валіну, гістидину, лізину, треоніну.*

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, амінокислота.

На сьогоднішній день досить добре вивчені такі фактори ризику атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) як дисліпопротеїдемії, порушення вуглеводного обміну та порушення реологічних властивостей крові [1]. Мало вивчено порушення метаболізму амінокислот у хворих на ІХС. Амінокислоти — ключові нутрієнти, необхідні для клітинного росту, життєдіяльності та функціонування. Вони виконують роль “цеглинок” не лише для синтезу білків, але й багатьох інших компонентів організму, і є джерелом нітрогену та карбону [2].

Останнім часом значної актуальності набуло дослідження такого додаткового фактора серцево-судинного ризику, як гіпергомоцистеїнемія. Ступінь підвищення рівня гомоцистеїну плазми крові корелює з підвищеним ризиком смерті в перші п’ять років з моменту діагностики серцево-судинного захворювання [3]. Гомоцистеїн — амінокислота, що утворюється в процесі метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну, що потрапляє до організму людини з білками їжі. Відомо, що метаболізм гомоцистеїну відбувається двома шляхами: реметилування і трансферування при активній участі фолат- і кобаламінзалежних ферментів. Порушення цього процесу призводить до розвитку гіпергомоцистеїнемії [4].

Порушення метаболізму інших амінокислот потребує подальшого дослідження. Відомо, що у хворих на ІХС порівняно зі здоровими людьми виявлено підвищення всіх двадцяти амінокислот. Пояснюють це тим, що у хворих на ІХС зменшується використання амінокислот як сировини для синтезу ліпідів, оскільки розвивається патологічний метаболізм ліпідів. З іншого боку, посилюється перекисне окислення ліпідів, збільшуються затрати енергії і компенсаторно збільшується рівень окремих амінокислот [5].

**Мета дослідження.** Мета нашого дослідження — вивчення рівня незамінних амінокислот у хворих на стабільну стенокардію (СС) та нестабільну стенокардію (НС).

**Матеріал і методи.** Обстежено 68 хворих на ІХС у віці від 58 до 75 років (середній вік хворих становив  $67,2 \pm 5,2$  рока). Хворих було поділено на дві групи: 35 осіб зі СС напруги II-III ФК (I гр.) і 33 особи з НС (II гр.) Всі досліджувані групи хворих були статистично однорідними та порівнянними. Діагноз СС та НС встановлювали на підставі наказу Міністерства охорони здоров’я України від 03.07.2006 р. № 436 “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”. В обстеження не включали хворих із серцевою недостатністю ІІБ та ІІІ стадії, миготливою аритмією, супутніми

захворюваннями в стадії декомпенсації, онкологічними захворюваннями, захворюваннями опорно-рухового апарату.

Як об'єкт дослідження використовували амінокислоти сироватки крові. Застосовували метод іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії. В сироватці крові визначали такі незамінні амінокислоти: аргінін, валін, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, триптофан, фенілаланін.

Результати досліджень оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовувалася програма Microsoft Excel 2010. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників різних груп виявлялася за допомогою визначення *t*-критерію Стьюдента або критерію Пірсона.

**Результати дослідження та обговорення.** У хворих на НС порівняно з хворими на СС спостерігається достовірне підвищення окремих амінокислот, як це наведено в табл. 1.

У хворих на НС порівняно з хворими на СС виявлено достовірне підвищення вмісту аргініну на 2,392 мкмоль/100 мл ( $P < 0,05$ ). Аргінін — незамінна амінокислота. Джерелами аргініну є шоколад, кокосові горіхи, молочні продукти, желатин, м'ясо, овес, арахіс, соєві боби, волоські горіхи, біле борошно, пшениця і пшеничні зародки. Аргінін — важливий компонент обміну речовин у м'язовій тканині. Він сприяє підтримці оптимального азотного балансу в організмі, бере участь у транспортуванні і знешкодженні надлишкового азоту в організмі. Аргінін допомагає знизити вагу, оскільки викликає деяке зменшення запасів жиру в організмі. Ця амінокислота входить до складу багатьох ензимів і гормонів. Вона стимулює вироблення інсуліну підшлунковою залозою як компонента вазопресину (гормону гіпофіза) і допомагає синтезу гормону росту. Хоча аргінін синтезується в організмі, його утворення може бути знижене у новонароджених.

Аргінін є субстратом для синтезу оксиду азоту. Утворення оксиду азоту відбувається внаслідок конверсії амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін під контролем ферменту NO-синтази (NOS). На сьогодні відомо три ізоформи NOS: нейрональна, або невральна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) та індукцйбельна (iNOS). Типи nNOS і eNOS є конституціональними (cNOS) і забезпечують синтез оксиду азоту в нормальних умовах; iNOS в нормальних умовах неактивні, їхній синтез збільшується у відповідь на дію патогенних стимулів. Активація iNOS відбувається при хворобах імунної системи, серцево-судинній патології, злоякісних новоутвореннях, гострих і хронічних запаленнях [6].

Відомо механізми, якими оксид азоту регулює безліч процесів в організмі, впливаючи на тонус порожнистих органів черевної порожнини, стан бронхів і альвеол легенів, реологічні

Таблиця 1. Незамінні амінокислоти сироватки крові у хворих на СС та НС, Мк/моль ( $M \pm m$ )

Амінокислота	СС	НС	PI-II
Аргінін	6,494 ± 0,05	8,886 ± 0,06	$P < 0,05$
Валін	14,585 ± 0,04	19,354 ± 0,08	$P < 0,01$
Гістидин	8,659 ± 0,06	10,736 ± 0,08	$P < 0,05$
Ізолейцин	4,644 ± 0,04	4,653 ± 0,06	$P > 0,05$
Лейцин	9,06 ± 0,08	10,497 ± 0,07	$P > 0,05$
Лізин	21,512 ± 0,09	27,253 ± 0,08	$P < 0,01$
Метіонін	2,607 ± 0,03	2,086 ± 0,05	$P > 0,05$
Треонін	9,635 ± 0,05	14,301 ± 0,07	$P < 0,01$
Фенілаланін	6,796 ± 0,05	7,644 ± 0,05	$P > 0,05$

властивості крові, імунні процеси, нервово-м'язову передачу. На сьогодні встановлено, що оксид азоту бере участь у регуляції тонуусу судин як антагоніст адренергічної нервової системи, гальмує агрегацію тромбоцитів і їхню адгезію на стінках судин [6]. Крім того, молекула оксиду азоту проявляє протизапальну і антипухлинну активність, впливає на репродуктивну систему, вищу нервову діяльність людини та інші процеси. Зменшення аргініну може опосередковано свідчити про зменшення синтезу оксиду азоту, а отже, гальмування його функцій.

У хворих на НС порівняно з хворими на СС виявлено достовірне підвищення валіну на 4,769 мкмоль/100 мл ( $P < 0,01$ ). Валін, лейцин та ізолейцин — незамінні амінокислоти з розгалуженим ланцюгом — Branched chain amino acids (BCAAs), що надходять в організм з такими продуктами харчування: зернові, м'ясо, гриби, молочні продукти, арахіс, соєвий білок [7].

На першому етапі катаболізму один і той самий фермент каталізує трансамінування всіх трьох амінокислот з утворенням відповідних розгалужених  $\alpha$ -кетокислот, які в подальшому піддаються окисному декарбоксілюванню, в результаті чого утворюються ацил-КоА тіоефіри. Реакція окисного декарбоксілювання каталізується ферментним комплексом мітохондрій — дегідрогеназою розгалуженого ланцюга. Ацил-КоА тіоефіри дегідрогенуються і утворюються відповідні ненасичені ацил-КоА тіоефіри. З цього моменту катаболізм кожної амінокислоти іде своїм специфічним шляхом. Лейцин перетворюється на ацетоацетат і ацетил-КоА, ізолейцин — на сукциніл-КоАб і ацетил-КоА, катаболізм валіну призводить до утворення сукциніл-КоА. BCAAs характеризується загальнозміцнювальною дією на серце як у тварин, так і у людей [8]. Встановлено, що BCAAs сприяють мітохондріальному біогенезу в міокарді та інших м'язах, запобігаючи оксидантним стресам, підвищуючи фізичну витривалість, подовжуючи таким чином життя (в експерименті на щурах). Існує декілька гіпотез для пояснення цього, хоча вичерпної відповіді ще немає. По-перше, амінокислоти є важливими попередниками компонентів циклу трикарбонних кислот. Підвищена внутрішньоклітинна концентрація BCAAs стимулює утворення ацетил- і сукциніл-КоА. По-друге, в результаті катаболізму амінокислот утворюється аміак, що метаболізує в процесі циклу сечовини, два перші кроки якого відбуваються у мітохондріальному матриксі. Таким чином, амінокислоти впливають на мітохондріальний біогенез, стимулюючи власний катаболізм [9].

Збільшення рівня валіну може опосередковано свідчити про зменшення синтезу ацил-КоА та сукциніл-КоА — сполук, які вступають в цикл Кребса.

У хворих на НС порівняно з хворими на СС виявлено також достовірне підвищення гістидину на 2,077 мкмоль/100 мл ( $P < 0,05$ ). Гістидин — незамінна амінокислота, яка міститься у більшості білкових продуктів — пшениці, житі, рисі, в горіхах і бобових, особливо в арахісі та сої. Велика кількість гістидину міститься в м'ясі — свинині, птиці, в рибі — лососі та тунці. Гістидин сприяє росту і відновленню тканин. Амінокислота входить до складу мієлінових оболонки, які захищають нервові клітини, а також необхідна для утворення червоних і білих клітин крові. Гістидин захищає організм від шкідливої дії радіації, сприяє виведенню важких металів з організму і допомагає при СНІДІ. Гістидин також має детоксикаційну, судинорозширювальну дію, нормалізує ліпідний склад крові, стимулює секрецію шлункового соку, підсилює сексуальне збудження тощо. Є одним з найважливіших регуляторів згортання крові. Глікопротеїн, багатий на гістидин, є конкурентним інгібітором плазміногену. Високий рівень в плазмі інгібітора активатора плазміногену 1 і глікопротеїну, який багатий на гістидин, обумовлює підвищену схильність до тромбозу. Гістидин серед інших амінокислотних залишків в найбільшій кількості міститься в протеїні С. Протеїн С

функціонує як природний антикоагулянт (інгібує фактори крові 5a та 8a і таким чином не дозволяє утворюватися тромбу); бере участь у процесі фібринолізу — розщепленні тромбу (зв'язує інгібітор плазміногену, внаслідок чого плазміноген активується і розщеплює вже утворений тромб) [10]. Залишки амінокислот, які мають електрон-донорні бокові ланцюги, такі, як гістидин, цистеїн та триптофан виявляють спорідненість (афінність) до іонів перешідних металів ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  тощо).

При декарбоксилюванні під впливом ферменту гістидиндекарбоксилази із гістидину утворюється гістамін — один із медіаторів нервової системи. Гістамін підсилює секрецію шлункового соку, в тому числі соляної кислоти. Він підвищує тонус гладеньких м'язів, зокрема м'язів матки. Тому в період вагітності кількість гістаміну в організмі значно підвищується. Він також сприяє зниженню артеріального тиску, розширює судини, в той час як аміни деяких інших циклічних амінокислот (тираміну, триптаміну) підвищують артеріальний тиск.

Підвищення вмісту гістидину у хворих на НС порівняно з хворими на СС може опосередковано свідчити про порушення функцій глікопротеїну та С-протеїну — важливих регуляторів згортання крові, а отже — про підвищений ризик тромбоутворення.

У хворих на НС порівняно з хворими на СС виявлено також достовірне підвищення лізину на 5,741 мкмоль/100 мл ( $P < 0,01$ ). Лізин є однією з незамінних амінокислот, яку містять всі молочні продукти, яєчний жовток, риба, м'ясо, бобові. Дефіцит лізину призведе до низки симптомів: втома, слабкість, нудота, блювання, запаморочення, втрата апетиту і уповільнення росту. Клінічні дослідження показали, що лізин може зменшувати вільні радикали кисню, апоптоз клітин. Лізин і вітамін С разом утворюють L-карнітин — речовину, яка допомагає м'язам більш ефективно використовувати кисень, підвищуючи їх витривалість. L-карнітин відноситься до речовин з анаболічною дією, бере участь в транспорті ацилу через мітохондріальну мембрану, викликає збільшення вмісту вільного карнітину, підвищує утилізацію жирних кислот. Виявлено здатність карнітину зменшувати несприятливу дію вільних радикалів на ендотелій судин. Включення в дієту карнітину попереджує утворення метаболітів жирних кислот, знижує рівень загального холестерину і тригліцеридів, підвищує вміст ліпопротеїдів високої щільності [11–13].

Підвищення вмісту лізину у хворих на НС порівняно з хворими на СС може опосередковано свідчити про зменшення синтезу карнітину.

У хворих на НС порівняно з хворими на СС виявлено достовірне підвищення рівня треоніну на 4,666 мкмоль/100 мл ( $P < 0,01$ ). Амінокислота треонін відноситься до незамінних амінокислот. Треонін містять молочні продукти та яйця, в помірних кількостях — горіхи, боби і насіння. Він бере участь в синтезі м'язового білка і підтримує необхідний протеїновий баланс в організмі. Треонін покращує стан серцево-судинної системи, печінки. Також участь у синтезі гліцину і серину, які укріпляють зв'язки і всі м'язи, в тому числі міокарда [14]. Поряд з метіоніном бере участь у розпаді жирів і жирних кислот. Треонін — важлива складова в синтезі пуринів, які, в свою чергу, розкладають сечовину, побічний продукт синтезу білка. Важлива складова колагену, еластину та протеїну емалі; бореться з відкладеннями жиру у печінці; підтримує більш рівну роботу шлунково-кишкового тракту, необхідний при зниженні інтелекту, алкоголізмі. Треонін стимулює імунітет, сприяє продукції антитіл. Дефіцит цієї амінокислоти викликає затримку росту, зниження маси тіла.

Такі амінокислоти, як гліцин і серин синтезуються в організмі з треоніну. Треонін також регулює передачу нервових імпульсів нейромедіаторами в мозку і допомагає боротися з депресією. Дослідження показали, що він може знизити непереносимість глютену пшениці.

Вегетаріанці, як правило, зазнають дефіцит цієї амінокислоти. При високому навантаженні організм відчуває потребу в енергії, тому в анаболітичній фазі споживання треоніну зростає. Для того щоб він ефективно використовувався, потрібні відповідні кількості вітамінів В3, В6 і магнію [15].

Дефіцит треоніну призводить до швидкого зниження рівня енергії. Підвищення вмісту треоніну у хворих на НС порівняно з хворими на СС може привести до посиленого накопичення сечової кислоти.

На закінчення зробимо такі висновки.

1. У хворих на НС порівняно з хворими на СС в сироватці крові виявлено достовірне підвищення рівня таких незамінних амінокислот: аргініну, валіну, гістидину, лізину, треоніну, таурину, що може свідчити про більш виражені порушення катаболічних та анаболічних процесів у хворих з нестабільним перебігом ІХС.

2. Достовірне підвищення рівня аргініну може опосередковано свідчити про зменшення синтезу оксиду азоту, а отже — гальмування його функцій.

3. Достовірне підвищення рівня валіну може опосередковано свідчити про зменшення синтезу ацил-КоА та сукциніл-КоА — сполук, які вступають в цикл Кребса.

4. Достовірне підвищення рівня гістидину може опосередковано свідчити про порушення функцій глікопротеїну та С-протеїну — важливих регуляторів згортання крові, а отже — про підвищений ризик тромбоутворення.

5. Достовірне підвищення рівня лізину може опосередковано свідчити про зменшення синтезу карнітину.

6. Достовірне підвищення рівня треоніну може привести до посиленого накопичення сечової кислоти в крові.

## Цитована література

1. *Нестеров Ю. И.* Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 255 с.
2. *Huang Y., Zhou M., Sun H. et al.* Branched-chain amino metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit? // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – No 90. – P. 220–223.
3. *Буряк В. В.* Ліпідний спектр та вміст гомоцистеїну у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з патологією екстракраніальних артерій: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Спец. 14.01.11 “Кардіологія”. – Запоріжжя, 2011. – 20 [1] с.
4. *Vannucchi H., Melo S. S.* Hyperhomocysteinemia and cardiometabolic risk // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – **53**, No 5. – P. 540–549.
5. *Shi Q., Zhao H., Chen J., Li Y., Li Z., Wang J., Wang W.* Study on Qi Deficiency Syndrome Identification Modes of Coronary Heart Disease Based on Metabolomic Biomarkers // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2014. – Article ID 281829. – 15 p.
6. *Ячник А. І., Гуменюк М. І., Чопчик А. Д.* Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль LJ аргініну в корекції його синтезу // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2008. – № 1. – С. 40–44.
7. *Chotechuan N., Azzout-Mamiche D., Bos C. et al.* mTOR, AMPK, and GCN2 – coordinate the adaptation of hepatic energy metabolic pathways in response to protein intake in the rat // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – No 297. – P. 1313–1323.
8. *Mitrega K., Zorniak M., Varghese B.* Beneficial effects of L-leucine and L-valine on arrhythmias, hemodynamics and myocardial morphology in rats // *Pharm. Research.* – 2011. – **64**, No 9. – P. 218–225.
9. *Valerio A., D’Antona G., Niosoli E.* Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: an evolutionary perspective // *Aging.* – 2011. – **3**, No 5. – P. 464–478.
10. *Гонський А. І., Максимчук Т. П.* Біохімія людини. Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.

11. *Нетушайло Л. Г.* Метаболізм амінокислот. Специфічні шляхи перетворення амінокислот // Спадкові ензимопатії. Вісн. проблем біології і медицини. – 2012. – **1**, вип. 2. – С. 11–13.
12. *Серкова В. К., Липницький Т. Н., Зайков С. В., Козловський В. А.* Метаболическая терапия в клинике внутренних болезней // Методич. рекомендації. – Вінниця, 2003. – 20 с.
13. *Luo R. B., Zhang G. L., Liu W. F.* Effects of lysine supplement on Bax and Bcl-2 of cardiac and hepatic tissue of rats // J. Phys. Education. – 2008. – **15**. – P. 94–98.
14. *Синькеєв М. С., Скворцов Ю. И., Богданова Т. М., Скворцов К. Ю.* Аминокислоты крови в патогенезе и клинике ишемической болезни сердца // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований. – 2014. – № 11. – С. 480–484.
15. *Шевченко В. П.* Клиническая диетология / Под ред. В. Т. Ивашкина. – Москва: ГЭОТАРМедиа, 2009. – 256 с.

## References

1. *Nesterov Y.* Atherosclerosis: diagnosis, treatment, prevention, Rostov-on-Don: Fenix, 2007 (in Russian).
2. *Huang Y., Zhou M., Sun H. et al.* Cardiovasc. Res., 2011, No 90: 220–223.
3. *Buryak V. V.* Lipids and homocysteine in patients with hypertension, associated with the pathology of extracranial arteries: PHD dissertation 14.01.11 specialisation “Cardiology”, Zaporizhzhya, 2011 (in Ukrainian).
4. *Vannucchi H., Melo S. S.* Arq. Bras. Endocrinol. Metabol., 2009, **53**, No 5: 540–549.
5. *Shi Q., Zhao H., Chen J., Li Y., Li Z., Wang J., Wang W.* Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014, Article ID 281829: 15.
6. *Yachnik A. I., Gumenyuk M. I., Chopchuk A. D.* Ukr. Pulmonolog. J., 2008, No 1: 40–44 (in Ukrainian).
7. *Chotechuang N., Azzout-Marniche D., Bos C. et al.* Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2009, No 297: 1313–1323.
8. *Mitrega K., Zorniak M., Varghese B.* Pharm. Research., 2011, **64**, No 9: 218–225.
9. *Valerio A., D’Antona G., Niosoli E.* Aging., 2011. **3**, No 5: 464–478.
10. *Gonsky A. I., Maximchuk T. P.* Human biochemistry. Manual, Ternopil: Ukrmedkniga, 2001 (in Ukrainian).
11. *Netyuhaylo L. G.* Poble Journal of Biology and Medicine, 2012, **1**, No 2: 11–13 (in Ukrainian).
12. *Serkova V. K., Lipnitsky T. N., Baby S. V., Kozlovsky V. A.* Metabolic therapy in internal medicine. Methodical recommendations, Vinnitsa, 2003 (in Russian).
13. *Luo R. B., Zhang G. L., Liu W. F.* J. Phys. Education, 2008, **15**: 94–98.
14. *Sinkeev M. S., Skvortsov Y. I., Bogdanov T. M., Skvortsov K. Y.* Internat. J. Appl. Fundam. Res., 2014, No 11: 480–484.
15. *Shevchenko V. P., Ivashkina V. T.* Clinical dietology, Moscow: GEOTARMedia, 2009 (in Russian).

Національний медичний університет  
ім. О. О. Богомольця, Київ

Надійшло до редакції 05.02.2015

**Т. В. Завальская**

### Незаменимые аминокислоты в плазме крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

*Приведены результаты обследования 68 больных со стабильной и нестабильной стенокардией. Применялся метод ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии. В плазме крови определялось наличие незаменимых аминокислот. У больных с нестабильной стенокардией по сравнению с больными со стабильной стенокардией выявлено достоверное увеличение уровня следующих аминокислот: аргинина, валина, гистидина, лизина, треонина, таурина.*

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, аминокислота.

T. V. Zaval'skaya

## Blood plasma essential aminoacids of stable and unstable stenocardia patients

O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev

*The study involved patients with stable and unstable stenocardia. The ion exchange liquid-column chromatography method was used. In unstable stenocardia patients compared with stable stenocardia patients, a significant increase in the contents of such aminoacids is revealed: arginine, valine, histidine, lysine, threonine, taurine.*

**Keywords:** stable stenocardia, unstable stenocardia, aminoacids.