ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТОПАТИЯМ

VARIATIONS IN THE CONTENT OF SOME NEUROTRANSMITTERS AMINO ACIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATOPATHIES

Елена БЕРЕЗОВСКАЯ[1], ORCID: 0000-0003-0360-745X
Юлианна ЛУПАШКО[1], ORCID: 0000-0002-1282-5080
Влада-Татьяна ДУМБРАВА[2], ORCID: 0000-0002-6866-1070
Галина ПОСТОЛАТИ [1,3], ORCID: 0000-0001-8634-4856
1- Лаборатория гастроэнтерологии ГУМФ им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова;
2-Дисциплина гастроэнтерологии ГУМФ им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова;
3- Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Молдова

CZU: 577.112:616.36-002
e-mail: elenaberezovskaia69@gmail.com

Glycine, Gamma-aminobutyric acid (GABA), Glutamate, and Aspartate are neurotransmitter amino acids. It was examined 24 patients with chronic hepatopathy: 12 patients with chronic HBV infection (group I) and 12 patients with hepatic steatosis (group II), the control group (CG) consisted of 12 practically healthy individuals. Quantitative determination of Aspartate, Glutamate, Glycine and GABA in blood serum was carried out using liquid chromatography. In I-st group of patients the level of Glycine was 18.76±1.45, GABA - 0.83±0.06, Aspartate – 5.56±0.97, and Glutamate – 6.34±0.70 mcM/dL. In II-nd group: the level of Glycine was 22.37±0.91, GABA - 0.77±0.03, Aspartate – 5.16±0.74, and Glutamate – 7.87±1.47 mcM/dL. In CG: the level of Glycine y was 22.93±2.21, GABA – 0.55±0.06, Aspartate – 2.69±0.45, and Glutamate – 12.46±1.92 mcM/dL. A violation of neurotransmitter amino acids metabolism is found in chronic hepatopathy. A decrease in glycine and glutamate was observed in patient's blood serum, with an increase in GABA and aspartate. These disorders are most profound in individuals with chronic viral infection B.

***Keywords*:** *aspartate; gamma-aminobutyric acid; glutamate; glycine; neurotransmitter amino acids.*

***Ключевые слова*:** *аспартат; γ-Аминомасляная кислота; глицин; глутамат; нейромедиаторные аминокислоты.*

ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты (АК) обычно представляют собой органические вещества, содержащие функциональные группы амина и карбоновой кислоты. Печень является важным органом синтеза, деградации и детоксикации белков, а также метаболиз-

ма аминокислот. Заменимые аминокислоты, такие как аланин, аспартат, глутамат, глицин и серин, а также незаменимые аминокислоты, такие как гистидин и треонин, присутствуют в печени в большом количестве [1]. Функционально АК являются основной единицей синтеза белка в клеточном метаболизме; они являются источником синтеза биологически активных веществ – белков, пептидов, ряда липидов, гормонов, витаминов и аминов; кроме того, АК служат промежуточными метаболитами, влияющими на биосинтез глутатиона, нуклеотидов, глюкозамина и полиаминов, а также на пролиферацию клеток и циркулирующий углерод трикарбоновых кислот [2]. Особая роль принадлежит АК в деятельности центральной нервной системы (ЦНС). Ряд АК и их производных действуют как нейротрансмиттеры и нейромодуляторы. Некоторые авторы приписывают нейромедиаторные свойства глицину, гамма-аминомасляной, глутаминовой, аспарагиновой кислотам и др. [3, с. 26-27]. [4, с. 355].

По влиянию на нейроны нейромедиаторные АК можно разделить на возбуждающие и тормозные. К возбуждающим АК относятся глутаминовая и аспарагиновая кислоты, они деполяризуют постсинаптическую мембрану. К тормозным АК относят γ-Аминомасляную кислоту и глицин, которые оказывают гиперполяризующее действие [4, с. 355-356].

Глутаминовая кислота или глутамат (Glu) – заменимая протеиногенная АК, присутствующая как в белках, так и в свободной форме. Glu играет важную роль в азотистом обмене, участвует в переносе аминогрупп и связывает токсичный аммиак [3, с.75-76]; также Glu играет главную роль в метаболизме АК в печени [5]; представляет собой метаболический центр, который связывает метаболизм глюкозы и АК с синаптической передачей [6]. Glu, как и ГАМК, является ключевым нейромедиатором в ЦНС, в том числе общего уровня возбуждения в мозге, поэтому уровень Glu чрезвычайно важен для поддержания физиологического гомеостаза [7].

Аспарагиновая кислота или аспартат (Asp) – заменимая АК, относится к протеиногенной группе АК, является важным компонентом белков. Она играет важную роль в азотистом обмене и участвует в образовании мочевины [3, с. 71]. Образование предшественников Asp происходит преимущественно в печени. Asp образуется при трансаминировании Glu аспартатаминазой [8]. В ЦНС Glu и Asp являются основными возбуждающими нейромедиаторами [6].

Глицин (Gly) – важнейшая и простая заменимая АК в организме человека, относится к протеиногенным АК, входит в состав белков, участвует в образовании многих физиологически активных соединений, играет важную роль в азотистом обмене, кроме того Gly нейроактивная АК [3, с. 74]. Некоторая часть Gly поступает в организм с пищей. Доступность и усвоение пищевого глицина организмом регулируется микробиотой кишечника и метаболизмом [9]. Эндогенный Gly синтезируется из холина, серина, гидроксипролина, треонина и др. через межорганный обмен, в котором участвуют преимущественно печень и почки [3, с. 74].

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) – непротеиногенная незаменимая аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор ЦНС человека. ГАМК производится из глутамата. Основным путем биосинтеза ГАМК является глютамин и альфа-кетоглутарат [7]. Цикл глутамин-глутамат-ГАМК представляет собой поток, посредством которого предшественники ГАМК передаются от астроцитов к нейронам, и его интенсивность зависит от скорости утилизации глюкозы в нейронах [10]. По данным W. He и G. Wu (2020), Gly и ГАМК являются основными тормозными нейромедиаторами в ЦНС [6], а также выполняют антиоксидантные и противовоспалительные функции в нервных тканях [2].

АК регулируют все основные нервные процессы: возбуждение и торможение, бодрствование и сон, агрессию и тревогу, эмоции, поведение, память и способность к обучению. Таким образом, дисбаланс их содержания в организме является одной из причин различных патологических процессов, проявляющихся нарушениями функций ЦНС, адаптивной, эмоциональной и когнитивной сфер, способствующих развитию ряда неврологических и психических синдромов и заболеваний.

Цель нашего исследования состояла в изучении содержания нейромедиаторных аминокислот у больных хроническими гепатопатиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 24 пациента с хроническими гепатопатиями, I группу составили 12 пациентов с хронической HBV-инфекцией, II группу – 12 пациентов со стеатозом печени, контрольную группу (КГ) – 12 практически здоровых лиц. В сыворотке крови пациентов из I и II групп и у практически здоровых лиц определяли содержание Asp, Glu, Gly и ГАМК. Количественное определение содержания аминокислот было проведено методом жидкостной хроматографии с ионным обменом на аминокислотном анализаторе AAA-339 (Прага, республика Чехия). Полученные данные были представлены в формате M±m мкМ/дл, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Данные анализировались с помощью пакета «Описательная статистика» надстройки «Анализ данных» Excel 2016. Для определения уровня статистической значимости различий (p) использовался непараметрический статистический критерий Манна-Уитни для двух несвязанных выборок. Работа была выполнена в рамках Проекта 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

В нашем исследовании у большинства пациентов с хроническими заболеваниями печени уровень Gly находился в пределах региональной нормы, которая составляет 12,0-28,2 мкМ/дл [3, с. 130-131]. Однако уровень Gly был достоверно ниже у больных хронической HBV-инфекцией – 18,76±1,45 мкМ/дл по сравнению с больными стеатозом печени, у которых этот показатель составлял 22,37±0,91

мкМ/дл дл ($p<0,05$), и у практически здоровых лиц – 22,93±2,21 мкМ/дл ($p<0,05$). Статистической значимости между II и контрольной группами не было выявлено ($p>0,05$).

Значительное снижение глицина в группе лиц, инфицированных вирусом гепатита В, подтверждается опубликованными результатами, свидетельствующими о перепрограммировании метаболических путей у больных хроническим вирусным гепатитом В, приводящих к аномальным путям метаболизма Gly [11]. В одних опубликованных исследованиях не наблюдалось статистически значимого снижения Gly у пациентов со стеатозом печени [9], в других наблюдалось нарушение регуляции Gly и других АК, связанное с наличием стеатоза печени [12], что также подтверждается и в нашем исследовании. Однако следует отметить, что Xianghui Li и др. (2018) указывают, что уровни Gly ниже у пациентов с метаболическим синдромом, чем у здоровых лиц, и указывают, что связь между уровнями Gly и метаболическим синдромом более выражена у лиц в возрасте [13]. Однако нельзя забывать, что печень является важнейшим органом аминокислотного гомеостаза, и дисбаланс любой АК может быть следствием нарушения функции печени. Симона Леонетти с соавторами (2020) отметили нарушение регуляции путей метаболизма Gly у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и предположили, что снижение уровня Gly происходит в результате повышенного потребления из-за окислительного стресса [14].

Средний уровень ГАМК был выше региональной нормы, которая составляет 0,09–0,53 мкМ/дл [3, с. 130-131]. Кроме того, у пациентов I и II групп уровень ГАМК был выше по сравнению с ГК. Самые высокие средние значения наблюдались у больных с хронической HBV-инфекцией: 0,83±0,06 мкМ/дл, в группе больных стеатозом печени несколько ниже: 0,77±0,03 мкМ/дл, а в ГК этот показатель составил 0,55±0,06. мкМ/дл. Статистическая значимость различий между I группой и ГК составила более 99% ($p<0,01$), а между II группой и ГК – 95% ($p<0,05$).

В современной литературе нет единого мнения об изменении уровня γ-аминомасляной кислоты при патологии печени. P. Ferenci и др. (1983) указали, что уровень ГАМК у большинства больных компенсированным хроническим гепатитом находился в пределах нормы и увеличивается с тяжестью хронической патологии печени, другие авторы даже наблюдали снижение уровня ГАМК при патологии печени [15]. В то же время А Кимён Ким и соавторы (2023) отмечают связь между уровнем ГАМК и прогрессированием метаболических заболеваний, а также связь между уровнем ГАМК и интенсивностью повреждения гепатоцитов в результате окислительного стресса при НАЖБП [7].

Уровень Glu у обследованных лиц был ниже региональной нормы, которая составляет 13,8–26,3 мкМ/дл [3, с. 130-131]. Кроме того, уровень Glu в сыворотке крови у больных с заболеванием печени был достоверно ниже, чем в ГК, и составлял 6,34±0,70 мкМ/дл – в I группе и 7,87±1,47 мкМ/дл – во II группе против 12,46±1,92 мкМ/дл при ЦП. Статистическая значимость различий между I группой

и ГК составила более 99% ($p<0,01$), а между II группой и ГК – более 95% ($p<0,05$). Статистической значимости между I и II группами не было ($p>0,05$).

Полученное в нашем исследовании снижение Glu, возможно, связано со снижением содержания его основного предшественника – глутамина. А. Канбей и Ж.-П. Sowa (2019) предположил, что при хронической патологии печени, включая стеатоз печени, запасы Glu истощаются [16]. Кроме того, снижение уровня Glu может также отражать недостаточное потребление глутамина и глутамата с пищей, что не оценивалось в нашем исследовании.

У большинства больных с хроническими заболеваниями печени уровень Asp находился в пределах региональной нормы, составляющей 2,5–5,9 мкМ/дл [3, с. 130-131]. Однако уровень Asp в сыворотке крови достоверно выше у больных с патологией печени: 5,56±0,97 мкМ/дл – в I группе и 5,16±0,74 мкМ/дл – во II группе против 2,69±0,45 мкМ/дл в ГК. Статистическая значимость различия между I, II группами и ГК составили более 99% ($p<0,01$; $p<0,01$), статистической значимости различий между I и II группами не обнаружено ($p>0,05$).

Многие исследования показали, что Asp играет важную роль в физиологических процессах печени [2], [17]. Asp необходим для синтеза пуринов, пиримидина, аспарагина и аргинина, а также участвует в синтезе инозитола и бета-аланина [17]. Есть мнение, что пищевые добавки Asp подавляют атеросклероз и могут ингибировать развитие стеатоза и фиброза печени, а также могут облегчить повреждение печени за счет подавления экспрессии провоспалительных медиаторов [2], [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что при хронических гепатопатиях происходит нарушение метаболизма нейромедиаторных аминокислот. В сыворотке крови обследуемых больных, с одной стороны, наблюдалось снижение содержания тормозного нейромедиатора глицина и возбуждающего нейромедиатора глутамата, а с другой – повышение содержания тормозного нейромедиатора ГАМК и возбуждающего нейромедиатора аспартата. В наибольшей степени эти нарушения проявляются у людей с хронической вирусной инфекцией В. Несмотря на большой интерес ученых к этой проблеме, патофизиологические механизмы этих изменений недостаточно ясны и требуют дальнейшего изучения.

Библиография:

1. DEJONG, C. H. C. et al. Aromatic amino acid metabolism during liver failure. În: *The Journal of nutrition*. 2007, vol. 6, Suppl 1 (137), pp. 1579s-1585s.
2. LEE, D.-Y. and KIM, E.-H. Therapeutic Effects of Amino Acids in Liver Diseases: Current Studies and Future Perspectives. În: *Journal of Cancer Prevention*. 2019, vol. 2 (24), pp. 72–78. Doi: 10.15430/JCP.2019.24.2.72
3. ГАРАЕВА, С., РЕДКОЗУБОВА, Г., ПОСТОЛАТИ, Г. *Аминокислоты в*

живом организме / С. Гараева, Г. Редкозубова, Г. Постолати, Tipogr. AŞ-e изд., Chișinău: Академия наук Молдовы, Институт Физиологии и Сано-креатологии, 2009. 552 с.

4. REINIS, S., and GOLDMAN, J. M. Amino Acids as Neurotransmitters. Chapter of *The Chemistry of Behavior. A Molecular Approach to Neuronal Plasticity*. New York, NY: Plenum Press, New York NY, 1982, pp. 355–380. doi: 10.1007/978-1-4613-3590-0_20.
5. BROSNAN, M. E. and BROSNAN, J. T. Hepatic glutamate metabolism: a tale of 2 hepatocytes. În: *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009, vol. 3 (90), pp. 857S-861S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27462Z.
6. HE, W. and WU, G. Metabolism of amino acids in the brain and their roles in regulating food intake. În: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020, vol. 1265, pp. 167–185. doi: 10.1007/978-3-030-45328-2_10.
7. KIM, K. and YOON, H. Gamma-Aminobutyric Acid Signaling in Damage Response, Metabolism, and Disease. În: *International Journal of Molecular Sciences.* 2023, vol. 24, p. 4584. doi: 10.3390/ijms24054584 .
8. LEVITT, D. G. and LEVITT M. D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. În: *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2018, vol. 11, pp. 193–215. doi: 10.2147/CEG.S160921.
9. ALVES, A. et al. Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases. În: *Nutrients.* 2019, vol. 11, p. 1356. doi: 10.3390/nu11061356.
10. HERTZ, L. and ROTHMAN, D. L. Glucose, Lactate, β-Hydroxybutyrate, Acetate, GABA, and Succinate as Substrates for Synthesis of Glutamate and GABA in the Glutamine–Glutamate/GABA Cycle. În: *Advances in Neurobiology*. 2016, vol. 13, pp. 9–42. doi: 10.1007/978-3-319-45096-4_2
11. YANG, L. et al. Covariation Analysis of Serumal and Urinary Metabolites Suggests Aberrant Glycine and Fatty Acid Metabolism in Chronic Hepatitis B. În: *PLOS ONE*. 2016. № 5 (11). C. e0156166. doi: 10.1371/journal.pone.0156166.
12. JIN, R. et al. Amino acid metabolism is altered in adolescents with NAFLD - an untargeted, high resolution metabolomics study. În: *The Journal of pediatrics*. 2016, vol. 172, p. 14. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.026
13. LI, X. et al. Association of serum glycine levels with metabolic syndrome in an elderly Chinese population. În: *Nutrition & Metabolism*. 2018, vol. 1, Dec 17;15:89. doi: 10.1186/s12986-018-0325-4.
14. LEONETTI, S. et al. Glutamate–Serine–Glycine Index: A Novel Potential Biomarker in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. În: *Children*. 2020, vol. 7, pp. 270. doi: 10.3390/children7120270.

15. MORLEY, K. C. et al. Brain GABA levels are reduced in alcoholic liver disease: A proton magnetic resonance spectroscopy study. În: *Addiction Biology*. 2020, vol. 1 (25), p. e12702. doi: 10.1111/adb.12702.
16. CANBAY, A. and SOWA, J. P. l-Ornithine l-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. În: *Drugs*. 2019, vol. 79, (Suppl 1), pp. S39–S44. doi: 10.1007/s40265-018-1020-5.
17. WU G. Functional amino acids in nutrition and health. În: *Amino Acids*. 2013. № 3 (45). C. 407–411. doi: 10.1007/s00726-013-1500-6.
18. YANNI, A. E. et al. Oral supplementation with L-aspartate and L-glutamate inhibits atherogenesis and fatty liver disease in cholesterol-fed rabbit. În: *Amino Acids*. 2010. № 5 (38). C. 1323–1331. doi: 10.1007/s00726-009-0340-x.