PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR ÎN CONDIȚIILE INFLUENȚEI FACTORILOR EXTREMI ASUPRA ORGANISMULUI

PARTICULARITIES OF AMINO ACID METABOLISM UNDER THE INFLUENCE OF EXTREME FACTORS ON THE ORGANISM

CZU: 612.398.192 **https://doi.org/10.59295/spd2025e.43**

Lilia POLEACOVA
ORCID: 0000-0001-8212-096X
E-mail: poleacovalilia85@gmail.com
Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Svetlana GARAEVA
ORCID: 0000-0002-9257-5818
E-mail: garaeva.47@mail.ru
Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Galina POSTOLATI
ORCID: 0009-0009-0439-8929
E-mail: galinapostolati@mail.ru
Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Summary*.The article examines the particularities of amino acid metabolism under conditions of extreme stress on the body, such as hypoxia, trauma, starvation, heatstroke, or sepsis. These states cause severe metabolic imbalances, especially through intensified protein catabolism, energy deficiency, and the accumulation of toxic metabolites. Amino acids become essential energy sources and precursors for gluconeogenesis. The role of sulfur-containing amino acids (cysteine, methionine, glutathione) is highlighted, along with their impact on immunity, redox balance, and liver and kidney function. Amino acid biomarkers can reflect metabolic dysfunctions and endogenous intoxication.*

Keywords: *amino acid metabolism, catabolism, extreme stress, endogenous intoxication, hypoxia.*

Organismul, expus unor factori externi puternic patogeni sau unor boli evolutive nefavorabile, poate ajunge în stări extreme cu dereglări grave ale metabolismului și funcțiilor vitale, necesitând intervenție terapeutică rapidă [1, 2]. Aceste stări se manifestă prin tensiune maximă a reacțiilor de apărare și perturbări semnificative ale activității vitale. Etiologia factorilor extremi este împărțită în exogenă și endogenă. Factorii exogeni provin din exterior și includ: fizici (forțe mecanice, curent electric, temperaturi ex-

treme, radiații), chimici (lipsa sau excesul de oxigen, dezechilibre metabolice, intoxicații severe) și biologici (infecții microbiene, parazite, ciuperci și toxinele lor). Factorii endogeni provin din interiorul organismului și cuprind: insuficiența funcțiilor organelor, hemoragii masive, excesul produselor imune sau alergice și suprasolicitarea psihică sau traumele psihologice [1, 2].

Este evident că starea extremă este cel mai frecvent asociată cu o reacție de stres. Reacția de stres nespecifică, care se dezvoltă alături de o hiperfuncție compensatorie specifică, în cadrul unui răspuns adaptativ unitar al organismului, asigură datorită efectului catabolic satisfacerea cererii energetice crescute și redistribuirea resurselor plastice [3]. Starea extremă se caracterizează, pe lângă mobilizarea maximă a mecanismelor specifice și nespecifice de compensare, prin manifestări reversibile ale dezadaptării (deficit al rezervelor funcționale neuro-endocrine, dezechilibru energetic, labilizarea membranelor celulare și dereglarea homeostaziei antigen-structurale). Rezistența la influențele extreme este determinată de starea funcțională inițială a persoanei: în special de caracteristicile statutului vegetativ și imun. Creșterea intensității sau duratei acțiunii unui factor ecologic-profesional excepțional determină trecerea de la starea extremă la cea critică [4].

Adaptarea de urgență duce la dereglarea celor mai importanți parametri și constante ale funcțiilor vitale dincolo de limitele intervalului normal, ceea ce se exprimă prin modificarea metabolismului în ansamblu. Metabolismul este un sistem funcțional aflat în dezechilibru, un proces ciclic, reversibil și deschis de oxidare și reducere a substratului hidrocarbonat, cu acumularea energiei protonului dehidrogenat al hidrogenului în legăturile fosfat ale compușilor macroergici (ATP și altele) [5, 6]. Prin urmare, atunci când se analizează stările critice cauzate de influența factorilor extremi, acestea trebuie evaluate în primul rând din perspectiva asigurării energetice: deficitul de energie (hipoergoza) poate apărea nu doar ca o consecință, ci și sub forma unei cantități insuficiente de substraturi de oxidare în celulă (hipoergoză substratală) sau ca hipoergoză enzimatică în cazul inhibării enzimelor celulare, chiar și în condiții de PO_2 normal sau crescut. Cel mai frecvent se observă un deficit energetic rezultat din hipoxie sau dintr-o cantitate insuficientă de substraturi de oxidare în celulă [7].

Aminoacizii reprezintă o componentă esențială a metabolismului, având rol structural, funcțional și energetic, fiind implicați în sinteza proteinelor, mediatorilor și altor metaboliți activi, precum și în generarea de ATP prin conversia lor în glucoză, în special serina, alanina și prolina [8, 9]. Reînnoirea continuă a proteinelor contribuie la reglarea enzimatică și imunitară, iar în condiții extreme, circuitul aminoacizilor este afectat semnificativ, influențând negativ homeostazia metabolică a organismului [10].

Metabolismul este conceput ca un echilibru dinamic între catabolism și anabolism, conform unei perspective dialectice [11]. În condiții de stres, catabolismul se caracterizează prin hiperproducția hormonilor contrainsulari și scăderea efectului anabolic al insulinei [12], iar activarea axei hipotalamo-hipofizo-adrenocorticale determină elibe-

rarea de cortizol și adrenocorticotrop, care stimulează gluconeogeneza din aminoacizi precum glutamina, alanina, glicina și serina, favorizând astfel apariția hipoproteinemiei critice [13].

Tulburările de reglare a metabolismului celular pot afecta utilizarea nutrienților disponibili pentru producerea de ATP sau sinteza proteinelor, iar transportul lor întârziat poate suprima reacțiile adaptive la stres [14]. În cele din urmă, deficitul de energie și nutrienți, reacția inflamatorie sistemică, disfuncția schimbului de gaze și a circulației sanguine duc la modificări metabolice severe [15, 16].

Astfel, una dintre principalele modificări metabolice asociate cu stările critice cauzate de factori extremi este catabolismul proteinelor din organism, în care rata metabolismului proteic poate crește semnificativ. În timpul catabolismului țesutului muscular pe fond de stres, se formează precursori ai gluconeogenezei care ajung în ficat, unde, din aceștia și din alți aminoacizi, se sintetizează glucoză și proteine de fază acută. Totuși, sinteza proteică nu compensează catabolismul crescut al proteinelor musculare și viscerale, ceea ce duce la un bilanț azotat negativ. Modificarea proceselor metabolice reflectă reacțiile neuroendocrine generale ale organismului, orientate spre menținerea volumului sângelui circulant și a funcției sistemului cardiovascular la un nivel care să asigure perfuzia adecvată a țesuturilor.

În condițiile înfometării extreme, când toate rezervele de trigliceride sunt complet descompuse, funcția de asigurare energetică este preluată de proteine: în urma catabolismului acestora, în sânge vor pătrunde aminoacizi care, după pierderea grupării amino, încep să se transforme în acizi grași și să fie utilizați în procesul de β-oxidare. Totuși, aminoacizii sunt folosiți și ca substrat pentru gluconeogeneză, ca material de construcție pentru regenerarea țesuturilor și pentru sinteza imunoglobulinelor. Majoritatea aminoacizilor pot fi considerați potențial glucogeni, iar concentrația valinei, leucinei și izoleucinei crește semnificativ. Aceștia sunt catabolizați predominant în mușchi, devenind sursă de azot pentru transaminarea acidului piruvic în alanină [17]. În consecință, se accentuează cașexia și se dezvoltă sindromul imunodeficienței dobândite, care duce la apariția unei infecții secundare, la dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace și, în cele din urmă, poate conduce la moarte. Astfel, în condiții de înfometare, organismul trece la utilizarea substraturilor energetice endogene – glicogen, grăsimi neutre și proteine – datorită acțiunii hormonilor contrainsulari [18].

Pe fondul dezvoltării hipoxiei, calea aerobă a metabolismului se transformă în cea anaerobă, ceea ce este însoțit de acumularea metaboliților. Rezultatul final al acestui autocatabolism este un deficit semnificativ de substraturi proteice sau aminoacizi [19, 20]. S-a demonstrat că expunerea hipoxică extremă de scurtă durată duce la perturbarea metabolismului normal al aminoacizilor aromatici, iar acest lucru nu este asociat cu modificarea activității funcționale a ficatului [8].

Intoxicația organismului în caz de insolație (și în stadiul decompensării intoxicației) este corelată cu gradul de creștere a temperaturii corpului. Intoxicația organismului în cazul insolației este, de regulă, însoțită de hemoliza eritrocitelor, creșterea permeabilității

pereților microvaselor, dereglări ale hemostazei (creșterea vâscozității sângelui, hipercoagulare sistemică, microtromboze) [21].

Expunerile traumatice extreme duc la reacții locale și generalizate ale organismului: reacția sistemului cardiovascular, leziuni toxice secundare cauzate de absorbția produselor de degradare tisulară, răspuns neuroendocrin și reacție metabolică. Stresul metabolic, ca reacție a organismului la stările critice, reprezintă rezultatul hipoxemiei și al unei crize generalizate a microcirculației în condițiile disocierii reacțiilor redox din mitocondrii, ceea ce, din punct de vedere clinic, este însoțit de disfuncții ale sistemelor de circulație sanguină și schimb de gaze [11, 15, 22, 23].

Aminoacizii care au cea mai mare influență asupra stării sistemului imunitar în cazul traumatismelor sunt: metionina, arginina, cisteina, valina și glutamina. Cele mai numeroase corelații cu starea diverselor componente ale imunității au fost identificate în cazul aminoacizilor care conțin sulf, cum ar fi cisteina și metionina. Proporția lor relativă s-a dovedit a fi asociată nu doar cu imunitatea celulară și umorală, ci și cu activarea limfocitelor. Ambii aminoacizi au o acțiune antioxidantă pronunțată, participă la sinteza acizilor nucleici, a colagenului și a multor alte proteine. Influența predominantă a aminoacizilor glucogenici asupra diverselor componente ale imunității poate indica utilizarea preferențială a aminoacizilor liberi pentru obținerea de energie [23].

La pătrunderea în organism din exterior a numeroși xenobiotici sau a substanțelor toxice endogene cu acțiune dezechilibrată poate apărea o intoxicație endogenă ca un proces autocatalitic multifactorial complex, care capătă un caracter universal, în care un rol principal îl joacă fenomenele de distrugere a membranei. Acțiunea factorilor intoxicației endogene este, de asemenea, legată de procesele de activare a peroxidării lipidice în celule, în legătură cu tulburările regionale și organice ale transportului de O_2. În cazul expunerii continue la hipoxie extremă, scade conținutul formei reduse a glutationului în țesuturi, iar modificările funcționale ale hepatocitelor provoacă dereglări ale metabolismului proteinelor, precum și ale reglării activității sistemelor enzimatice.

În cazul apariției șocului septic ca urmare a acțiunii factorilor extremi, se dezvoltă encefalopatia asociată sepsisului [24]. Se constată un dezechilibru între mediatorii proinflamatori și cei antiinflamatori, cu creșterea nivelului mediatorilor proinflamatori, precum și o creștere a raportului aminoacizilor aromatici în plasma sanguină față de aminoacizii cu lanț ramificat. Catabolismul proteic crescut și utilizarea sporită a aminoacizilor cu lanț ramificat ca surse de energie sunt însoțite de eliberarea în sânge a unei cantități semnificative de aminoacizi aromatici. Scăderea nivelului aminoacizilor cu lanț ramificat în plasmă favorizează pătrunderea în sistemul nervos central (SNC) și acumularea în țesutul cerebral a aminoacizilor aromatici. În SNC, fenilalanina inhibă tirozin-3-monooxigenaza, blocând astfel calea de sinteză a neurotransmițătorilor normali, dopamina și noradrenalina. Ca rezultat, metabolismul compușilor inițiali se desfășoară pe o cale alternativă, cu acumularea în SNC a neurotransmițătorilor falși (octopamină, feniletilamină, tiramină). Acești neurotransmițători falși și produsul metabolismului triptofanului, serotonina, care posedă în principal proprietăți inhibitoare,

conduc la suprimarea sistemului nervos, epuizarea creierului și dezvoltarea encefalopatiei [24].

În cazul sepsisului se înregistrează în mod constant scăderea nivelurilor unor aminoacizi precum glutamina, alanina, glicina și alții, în timp ce concentrațiile aminoacizilor aromatici se mențin și chiar au tendința de a se acumula în sânge [13].

Trebuie menționat că citrulina nu face parte din componența proteinelor organismului, însă joacă un rol important în biosinteza argininei, care este principalul precursor al oxidului nitric. În plus, alături de ornitină, este necesară pentru eliminarea amoniacului din țesuturile organismului prin sinteza ureei (ciclul ornitinei) [25].

Valina și fenilalanina susțin funcționarea ciclului Krebs, asigurând gluconeogeneza și sinteza acizilor grași. De asemenea, ele sunt necesare pentru transformarea reciprocă a aminoacizilor și sinteza porfirinelor, componente esențiale ale hemoglobinei. A fost demonstrată existența unor corelații directe între concentrația hemoglobinei și concentrația fenilalaninei, alaninei și argininei în sânge [25].

În cursul evoluției, organismul a dezvoltat mecanisme de protecție împotriva efectelor nocive ale reacției de stres, precum sistemul GABA-ergic, opiații endogeni, prostaglandinele, sistemul antioxidant și cel parasimpatic. GABA, prin conversia sa în acid gamma-oxibutiric în creier, inhibă activitatea structurilor cerebrale, inclusiv a hipotalamusului, prevenind declanșarea reacției de stress [20].

Triptofanul este o moleculă semnal care reglează sinteza proteinei în ficat, fiind precursorul multor compuși biologic activi, inclusiv serotoninei, melatoninei, triptaminei, acidului chinolinic și acidului kinurenic, precum și precursor al cofactorilor (NAD și NADP). Deoarece este un aminoacid esențial și disponibilitatea lui este mai scăzută decât a altor aminoacizi, joacă și un rol limitativ în timpul sintezei proteinelor. Astfel, s-a stabilit că metabolismul triptofanului joacă un rol central atât în organismul normal, cât și în condiții patologice [26].

Este confirmat rolul taurinei în prevenirea apoptozei la nivel endotelial, cauzată de un nivel ridicat de zahăr în sânge, precum și în stimularea secreției de insulină și creșterea sensibilității receptorilor de insulină [27].

În condițiile acțiunii factorilor extremi asupra organismului, un rol deosebit îl joacă statusul antioxidant al celulelor organismului [28]. Sinteza ciclică și degradarea glutationului joacă un rol semnificativ în formarea aminoacizilor glutamină și asparagină, care asigură procesele de transaminare și transformarea glucidelor în glucoză. În plus, glutationul este o rezervă de cisteină în țesuturi, fiind considerat o formă de depozit și transport a cisteinei și servește ca sursă principală de cisteină în majoritatea țesuturilor organismului. Starea statusului antioxidant al celulei, și, prin urmare, starea funcțională a tuturor țesuturilor organismului, în special a ficatului, depinde de echilibrul sistemului „formă oxidată ↔ formă redusă" a glutationului (GSH ↔ GSSG). Analiza rolului biologic al aminoacizilor conținând sulf permite considerarea acestora ca unul dintre mijloacele nespecifice de reglare și menținere a nivelului sanogen al homeostaziei somatovegetative. Din perspectiva principiului sanocreatologic al abordării unificate pentru

evaluarea stării morfofuncționale a organismului, este justificată și întemeiată utilizarea aminoacizilor conținând sulf – homocisteină, glutation și taurină – ca markeri ai nivelului de sănătate [27].

Rolul rinichilor în metabolismul și homeostazia aminoacizilor ce conțin sulf este mare, astfel încât indicatorii metioninei, homocisteinei totale și raporturile acestora pot avea o valoare diagnostică. Raportul Metionină/Homocisteină peste 3,36 poate fi considerat echilibrul minim necesar între acești aminoacizi ce conțin sulf în sânge [29].

CONCLUZII

1. Metabolismul aminoacizilor suferă modificări profunde în condiții de stres extrem (hipoxie, traumă, înfometare, sepsis), manifestându-se prin intensificarea catabolismului proteic, dezechilibru energetic și utilizarea aminoacizilor ca substrat principal în procesele de gluconeogeneză și regenerare.

2. Dezechilibrul între aminoacizii glucogenici, cei cu lanț ramificat și aminoacizii aromatici influențează negativ funcțiile neurologice și poate favoriza apariția encefalopatiei, disfuncțiilor imunologice și a epuizării resurselor plastice ale organismului.

3. Activarea metabolismului azotat se reflectă în creșterea aminoacizilor liberi, acumularea de amoniac și scăderea ureei, indicând prezența unei intoxicații endogene și disfuncții ale ficatului și rinichilor, monitorizabile prin markeri nespecifici precum indicele S și raportul azotului aminic.

4. Aminoacizii care conțin sulf (metionină, cisteină, glutation) joacă un rol esențial în menținerea homeostaziei redox, în protecția antioxidantă și în susținerea funcției imune, fiind biomarkeri valoroși pentru evaluarea stării metabolice în condiții extreme.

REFERINȚE:

1. ПОЛИКАРПОВ, В.В. *Патофизиология экстремальных состояний (шока, коллапса, комы)*. Ярославль, 2000. 179 с.
2. МАРКЕЛОВА, Е.В. и др. *Патофизиология экстремальных состояний: учеб. пособие.* Владивосток, 2010. 116 с.
3. ROZENOVA, M.I. et al. Stress and fear in extreme situations [Elektronnyi resurs]. In: *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2020. Vol. 9, no. 1, pp. 94-102.
4. ГАРАЙЗУЕВА, О.В. Физиология экстремальных состояний. В: *Вестник СурГУ. Медицина*. 2010, № 4, с. 15-26.
5. САДЧИКОВ, Д.В., КУЛИГИН, А.В., ЗЕУЛИНА, Е.Е. *Функциональный системный подход к больному в критическом состоянии: учебное пособие*. Саратов: Изд. центр Сарат. гос. мед. ун-та, 2021, с. 369-383.
6. ZEISEL, S.H. A conceptual framework for studying and investing in precision nutrition. In: *Frontiers in Genetics*. 2019, no. 10. 11 p.

7. НИКОНОВ, В., ФЕСЬКОВ, А., КИНОШЕНКО, Е. Аминокислоты – важный компонент парентерального питания при критических состояниях (обзор литературы). В: *Ж. Медицина Невідкладних Станів.* 2006, 6(7), С. 23-27.
8. ЧЕРНЫХ, А.А. Метаболизм ароматических аминокислот при выраженной острой кратковременной экспериментальной нормобарической гипоксии у человека. В: *Экология человека*. 2013, №7, с. 59-64.
9. ЛЫСИКОВ, Ю.А. Аминокислоты в питании человека. В: *Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология*. 2012, №2, с. 88-105.
10. КОЛЬМАН, Я., РЕМ, К.-Г. *Наглядная биохимия*. М.: Мир, 2000. 469 с.
11. КУЛИГИН, А.В. и др. Метаболизм у пациентов в критическом состоянии. В: *Ж. Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 4, с. 44-51.
12. МАКАРОВСКАЯ, Н.П., КУЗЬМИЧ, В.Г. Диагностический потенциал метода капнографии для оценки выраженности метаболических нарушений у пациентов ОРИТ. В: *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2020, Т. 1, № S1, с. 81-84.
13. ARABI, Y.M. et al. Amino acid supplements in critically ill patients. In: *Pharmacol. Res.* 2018, 130, pp. 127-131.
14. WARE, L.B. Biomarkers in critical illness: new insights and challenges for the future. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017, no. 196. pp. 944-945
15. ОРЛОВ, Ю.П., СВИРИДОВ, С.В., КАКУЛЯ, Е.Н. Патофизиологические аспекты кислорода, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях. В: *Клиническое питание и метаболизм*. 2021, Т. 2, № 2, с. 66-79.
16. WERNERMAN, J. et al. Metabolic support in the critically ill: a consensus of 19. In: *Critical Care Medicine.* 2019, no. 23, p. 318.
17. КУЗЬМЕНКО, Д.И. и др. *Биохимия голодания и ожирения: новые аспекты и перспективы*. Томск: СибГМУ, 2014. 270 с.
18. НЕДОСУГОВА, Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии. В: *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021, Т. 5, № 9, с. 586-591.
19. ХАДЖИБАЕВ, А.М., АСОМОВ, Х.Х., РИСКИЕВ, У.Р. Роль аминокислотных растворов в лечении пациентов в послеоперационный период. В: Матеріали симпозіуму «*Актуальні питання інфузійної терапії*». 6 жовтня 2013, Київ *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2013, №3–4 (30), с. 72-75.
20. ГРАБОВСКАЯ, Е.Ю. *Физиология адаптационных процессов (курс лекций). Учебное пособие.* Симферополь, 2020. 106 с.
21. ЛИТВИЦКИЙ, П.Ф. Нарушения теплового баланса организма: гипертермия, гипертермические реакции, тепловой удар, солнечный удар. Лекция, В: *Вопросы современной педиатрии*. 2010, т. 9 №1, с. 96-102.

22. КУЛИГИН, А.В., ЗЕУЛИНА, Е.Е. *Реанимация и интенсивная терапия у больных в коматозных состояниях: монография*. Саратов: Изд. центр Сарат. гос. мед. ун-та, 2021. с. 74-141.
23. ВОЛОГЖАНИН, Д.А. и др. Белковый обмен и иммунный статус пострадавших при травматической болезни. В: *МЕДЛАЙН.РУ.* 2005, Том 6, с. 530-540.
24. ГАРАЕВА С.Н. и др. Свободные аминокислоты как маркеры интоксикации. În: *Materialele Congresului VII al fiziologilor din republica Moldova*. 27-28 septembrie 2012, Chişinău, 2012, pp. 36-43.
25. ЖЛОБА, А.А., СУББОТИНА, Т.Ф. Метионин и общий гомоцистеин крови у пациентов с артериальной гипертензией в условиях экскреторной дисфункции почек. В: *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022, 67(11), с. 625-632.
26. МАЛЬЦЕВА, Л.А. Проблемные вопросы в интенсивной терапии сепсиса и септического шока. В: *Ж. Медицина невікладних станів*. 2015, 4(67), с. 79-84.
27. МИРОНОВ, П.И. и др. Особенности метаболизма аминокислот крови при респираторном дистресс-синдроме новорождённых. В: *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015, Т. 12, № 4, с. 39-43.
28. ЧОКИНЭ, В.К. и др. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. В: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2011, 3 (315), pp. 15-35.
29. ШЕЙБАК, В.М., ПАВЛЮКОВЕЦ, А.Ю. Триптофан: ключевой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма. В: *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021. Т. 5, № 2. с. 143-149.