CZU: 612.398.192:616.1:616-008.9
DOI: https://doi.org/10.52692/cfzl2024.21

РОЛЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПОДДЕРЖАНИИ САНОГЕННОГО ГОМЕОСТАЗА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Гараева С.Н., Постолати Г.В., Чокинэ В.К.
Институт физиологии и санокреатологии МГУ, Кишинэу, Республика Молдова, garaeva.47@mail.ru

Abstract. *The article reviews the scientific literature on the impact of free amino acids on the healthogenicity of the cardiovascular system and against the development of many pathologies of the heart. It describes the influence of amino acids and amino acid groups on myocardial structure, metabolism, bioenergetics, myocardial bioenergetics, functionality.*

Key words. *Amino acids, healthogenicity, heart, cardiovascular system, metabolism, functionality.*

Сердечно-сосудистая система (ССС) с ее нейрогуморальным аппаратом реагирует на малейшие изменения потребности разных органов и систем в кровоснабжении и обеспечивает согласование кровотока в них с гемодинамическими параметрами на организменном уровне. Все это дает основание рассматривать систему кровообращения в качестве универсального индикатора адаптационно-приспособительной деятельности целостного организма. Оценка деятельности сердечно-сосудистой системы является показательной и часто используемой, так как гемодинамические изменения в различных органах обычно возникают раньше метаболических и изменения энергетических процессов в миокарде предшествуют снижению его сократительной способности, а значит и развитию нарушений кровообращения [7, 23].

Исследованиями последних лет показано, что перспективным путем профилактики и коррекции функциональной активности ССС является использование веществ, обладающих метаболическим типом действия, которые в большинстве своем характеризуются малой токсичностью и в то же время широким спектром фармакологического и терапевтического действия, в том числе свободные аминокислоты [5, 8].

Аминокислоты являются составной частью ферментов, гормонов, витаминов и других биологически активных веществ. Недостаток или избыток их приводит к нарушению важнейших функций организма. К настоящему времени накоплен огромный фактический материал об участии биологически активных пептидов и отдельных аминокислот в различных физиологических процессах в норме и патологии, в том числе их действии на сердечную мышцу. Так, нейротензин, включающий в свой состав 13 аминокислот, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышается сократительная способность миокарда и изменяется характер парасимпатической регуляции ритма сердца [5].

На сегодняшний день имеются доказательства значимости свободных аминокислот не только в качестве строительных блоков для синтеза белка, но и регуляторов экспрессии генов на уровне трансляции mRNA по mTor-зависимому механизму, сигнальных молекул и модификаторов биологических реакций, а также предшественников широкого спектра биорегуляторов, играющих ключевую роль в интеграции основных метаболических потоков при сердечно-сосудистой патологии [20].

Свободные аминокислоты играют решающую роль в метаболизме белков и биоэнергетике миокарда. Известно, что сердце „метаболически всеядно", поскольку в порядке уменьшения предпочтения способно активно окислять жирные кислоты, глюкозу, кетоновые тела, пируват, лактат, аминокислоты и даже свои структурные белки [8]. Энергия этих субстратов обеспечивает не только механическое сокращение, но и работу различных трансмембранных насосов и транспортеров, необходимых для поддержания ионного гомеостаза, электрической активности и метаболизма [16]. Миокард использует большое количество свободных аминокислот в качестве энергетических субстратов и регуляторов белкового обмена. Так, при сердечной недостаточности из-за дефицита энергии зависимость метаболических процессов в миокарде от его аминокислотного фонда возрастает. Существенным для метаболизма аминокислот является и то, что накопление этих соединений в миокарде практически исключительно зависит от их артериальных концентраций: даже небольшое повышение содержания аминокислот в артериальной крови приводит к значимому увеличению „поглощения" их миокардом [8].

С позиций возможного включения аминокислот в биоэнергетику миокарда в условиях ишемии потенциально наиболее активными из исследуемых являются аспарагин, гистидин и глутамин, то есть те, которые не требуют для своего превращения в субстраты цикла Кребса АТФ и окисленных форм ферментов [8]. Установлено, что глутамат и аспартат в качестве метаболитов малат/аспартатного шунта активируют скорость митохондриального окисления гликолитического NADH. Глутамат также контролирует скорость синтеза мочевины не только как предшественник аммиака и аспартата, но и в качестве субстрата для синтеза N-ацетилглутамата – активатора карбамоилфосфат-синтазы [20].

Показано, что аминокислоты с разветвлённой углеводородной цепью (АРУЦ) – валин, изолейцин, лейцин являются активаторами реакций анаболизма в сердце, а артериальный пул свободных ароматических аминокислот (ААК) – тирозин, фенилаланин при сердечной недостаточности так же активирует поглощение аминокислот миокардом. Протекторное действие АРУЦ в миокарде проявляется в поддержании его сократимости, уровней макроэргов (АТР, креатининфосфата), нормализации аортального и коронарного кровотока, сердечного и минутного выброса сердца. АРУЦ активируют наработку катаболитов адениновой системы в процессе постишемической реперфузии и утилизацию вводимых аминокислот до высокоэнергетических субстратов ЦТК, что способствует восстановлению функциональных возможностей гладкомышечных структур [22].

Современные исследования показывают, что ишемия тканей сопровождается нарушениями обмена аминокислот, при котором образуются их биологически активные производные, в том числе биогенные амины, компоненты системы антиоксидантной защиты, кофакторы ферментов [2, 19]. Уменьшение доступности триптофана и торможение синтеза серотонина приводит к снижению вариабельности сердечного ритма, что является неблагоприятным прогностическим признаком при сердечно-сосудистых заболеваниях [4].

Антиаритмическое действие аминокислот можно объяснить несколькими механизмами, одним из которых является взаимодействие тестируемых субстратов со специфическими рецепторными структурами. Так, к настоящему времени идентифицированы рецепторы гамма-аминомасляной кислоты,

таурина, глутамата, аспартата. Пролин проявляет наибольшую антиаритмическую активность на скрининговых моделях аритмий. Нонапептидный тканевой гормон, включающий в свой состав пролин и другие аминокислоты, проявляет широкий спектр биологической активности на сердечно-сосудистую систему и одним из ранних этапов действия его является связывание с липидным матриксом плазматической мембраны эффекторной клетки [5].

Серосодержащие аминокислоты играют особую роль в поддержании саногенного гомеостаза ССС. Имеются данные, что серосодержащие аминокислоты, являясь донаторами тиоловых групп, уменьшают или устраняют гистотоксическую гипоксию миокарда, возникающую под влиянием адреналина, восстанавливают сократительную способность и нормализуют ритм сердца [5].

Хотя таурин не участвует в синтезе белка, он занимает значительный объем в составе пула свободных аминокислот плазмы и других тканей. В сердечной мышце человека таурин занимает более 50 % от общего пула свободных аминокислот, а в плазме − определяется в концентрациях 48,9 мм/мл. Клиническая эффективность таурина была показана у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, интоксикацией сердечными гликозидами, различными нарушениями сердечного ритма [Ена Л.М., и др.,2015, Н.В. Теплова и др., 2017]. Имеются единичные работы о влиянии таурина на диастолическую функцию миокарда левого желудочка и уровень биомаркеров, отражающих эффективность лечения и прогноз заболевания (Н.В. Теплова и др., 2017)

Поэтому таурин представляет особый интерес для исследования механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы [18, 2].

Показано, что таурин в концентрации 50 мкмоль/л улучшает насосную функцию сердца путем нормализации диастолической компоненты, увеличения коронарного кровотока и предупреждения развития реперфузионной фибрилляции желудочков. Эффективность использования таурина для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) не вызывает сомнений, что обусловлено способностью препарата уменьшать ишемию и гипоксию тканей, расстройства микроциркуляции, снижать уровень

артериального давления положительным инотропным действием [17]. Введение таурина оказывает положительный эффект при ХСН путем: усиления выведения натрия; модуляции секреции натрийуретического фактора и вазопрессина; модуляции кальциевых потоков и повышения инотропной и β-адренергической активности через воздействие на уровень цАМФ; усиления влияния ангиотензина II на транспорт кальция, синтез белка [3].

Была выявлена способность таурина устранять нарушения в электрокардиограммах на уровне сегмента S-T и зубца T [10]. Благодаря воздействию на продолжительность потенциала действия посредством модуляции внутриклеточного содержания калия, таурин проявляет инотропное действие на миокард.

Кроме того, имеются данные, что увеличение активности цитокинов при сердечной недостаточности повышает потребность в цистеине и таурине [11, 6]. Показано, что таурин вызывает плейотропный эффект, модулируя продукцию цитокинов и эйкозаноидов [1]. В постинфарктном периоде добавки таурина помогают стабилизировать электрическую возбудимость мембран, модулируя концентрацию Ca^{2+} и одновременно снижая агрегационную способность тромбоцитов [17].

Результаты исследований последних лет подтверждают роль таурина в предотвращении апоптоза на уровне эндотелия микрососудов, вызванного высоким уровнем сахара в крови, а также в стимуляции секреции инсулина и повышении чувствительности инсулиновых рецепторов [14].

Существуют убедительные данные, подтверждающие антиатерогенное влияние таурина на организм, которое проявляется, помимо конъюгации с желчными кислотами, в способности стимулировать синтез NO, ингибирующего синтез холестерола, регуляции соотношения липидов крови (повышение ЛПВП и снижение ЛПНП), а также в улучшении состояния эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов [13]. Введение кроликам с экспериментальным атеросклерозом таурина приводит к уменьшению липоидоза крупных артерий и, как следствие, улучшению кровотока и оксигенации тканей [15]. Таурин участвует в регуляции активности аполипопротеина А-1, который является переносчиком ЛПВП и необходим при их сборке. Кардиопротекторная роль таурина осуществляется также благодаря его антиоксидантным эффектам:

снижение синтеза маркеров оксидативного стресса – GPP78 и CHOP, связывание гипохлорной кислоты, подавление NaF-индуцированной цитотоксичности. Таурин редуцирует секрецию аполипопротеина B100 и жиров в HepG2 клетках [24].

Интересно, что исследования по определению концентрации таурина и ряда преобладающих в миокарде аминокислот (глутамат, аспартат, глутамин и аспарагин) при коронарной недостаточности показали различия в их содержании в левом и правом желудочках. Сравнение уровней указанных аминокислот при аортальном стенозе и ишемической болезни сердца в биоптатах миокарда показало более высокие концентрации таурина в левом желудочке в обоих ситуациях [8]. Наконец, клинические исследования выявили существенное влияние метионина на разрастание клеток гладкой мускулатуры с последующей эндотелиальной дисфункцией сосудов и развитием артериальной гипертонии с высоким риском тромбозов [8].

Анализ биологической роли глутатиона позволяет рассматривать его как одно из неспецифических средств регуляции и поддержания саногенного уровня здоровья. Глутатион, являясь активным переносчиком иона H^+ и благодаря наличию γ-глутамильной связи и реактивной сульфгидрильной группы, участвует в многочисленных реакциях метаболизма, обеспечивая тем самым, нормальное течение ряда физиологических и биохимических процессов. Поскольку глутатион обладает антиоксидантными свойствами, его действие на функциональные системы организма может быть оценено как регулирующее адаптогенное, что дает основание полагать, что глутатион может служить маркером адаптационного резерва антиоксидантной системы [11].

В цикле метаболизма метионина путем его деметилирования в многостадийном процессе образуется гомоцистеин. В результате окисления гомоцистеина в плазме крови образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, снижение эластичности внутрисосудистой выстилки и интенсивное окисление липопротеидов низкой плотности. Гомоцистеин также угнетает синтез оксида азота, расширяющего кровеносные сосуды, и сульфатированных гликозаминогликанов. Наконец, гомоцистеин усиливает синтез интерлейкина-6, который стимулирует

пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. В результате формируется тромбоваскулярная патология, ведущая к тромбу или к разрыву сосуда, со всеми возможными последствиями (в том числе инсульт, инфаркт миокарда, эмболия в легкое и даже летальный исход). Увеличение содержания гомоцистеина сыворотки на каждые 5 мкм/л свыше 10 мкм/л приводит к возрастанию риска коронарной патологии у мужчин на 60% и на 80% − у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50%, как у мужчин, так и у женщин. Поэтому, если содержание циркулирующего в крови гомоцистеина превышает уровень 8-10 мкм/л, то этот показатель считают „независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни и атеросклероза" и их маркером [11]. Значимость уровня гомоцистеина как диагностически информативного параметра при хронической сердечной недостаточности (ХСН) подтверждается тем, что гипергомоцистеинемия наблюдается только при наличии признаков ХСН, в то время как показатели обмена серосодержащих аминокислот, имеющие отношение к транспорту аминокислот в клетку, изменяются при ИБС даже без значимых проявлений ХСН [4].

Таким образом, ведущая роль серосодержащих аминокислот в поддержании саногенного гомеостаза ССС несомненна. С позиции санокреатологического принципа единого подхода к оценке морфофункционального состояния организма, правомерно и обосновано использование серосодержащих аминокислот [11].

Аргинин, гомоаргинин и триптофан также широко изучались в контексте сердечно-сосудистых заболеваний. В результате установлено их действие, подобно влиянию иммуногенеза, в качестве ключевых регуляторов сосудистого гомеостаза, а на развитие атеросклероза [8].

Тирозин оказывает влияние на ССС, регулируя артериальное давление, снижая риск гипертонии, улучшая тонус сосудов, способствуя лучшему питанию клеток. Уменьшает частоту и интенсивность вегетососудистых спазмов, укрепляет сердечную мышцу. В механизме аритмогенного действия тирозина, являющегося предшественником катехоламинов, существенную роль играет, видимо, его способность в больших дозах активировать симпатическую иннервацию [21, 5].

Предполагается, что уровень холестерина регулируется не только инсулином и глюкагоном, но и количествами диетических (экзогенных) и эндогенных аминокислот. Так, аргинин и глицин индуцируют уменьшение, а лизин и аминокислоты с разветвленной цепью – увеличение уровня холестерина в сыворотке крови [8]. На состояние сосудистой стенки влияют и другие аминокислоты. Лизин формирует связи между трансаминазами и пиридоксальфосфатом, так как несет в своем составе две аминогруппы: одна влияет на пептидную связь с белками трансаминаз, другая сохраняет резервы и целостность пиридоксальфосфата. Лизин участвует в образовании коллагена, укреплении сосудистой стенки, в формировании карнитина, способствует утилизации жирных кислот для энергетического потенциала клеток и сохранения иммунной реактивности организма. Потребности организма в аргинине превышают способности к его эндогенному синтезу, в связи с этим аргинин рассматривается как полузаменимая аминокислота. Аргинин служит предшественником оксида азота, влияющего на агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, снижая способность к тромбообразованию и уменьшая сосудистую реактивность атеросклеротически измененных артерий и способствует формированию коллагена в стенках сосудов [9]. Сочетанное введение аргинина и таурина способствует достоверному снижению показателей агрегационной активности тромбоцитов у пациентов, страдающих ИБС, сопровождается достоверным изменением показателей липидного спектра крови – снижением общего холестерина, холестерина-ЛПНП, триглицеридов и увеличением количества холестерина-ЛПВП [18]. Показано, что отдельные аминокислоты (лейцин, лизин) стимулируют синтез белка и ингибируют лизосомальную деградацию белка, поскольку они стимулируют mTOR и протеинкиназу, являющуюся одним из компонентов сигнальной трансдукции инсулина. В случае низкого энергетического обеспечения клеток стимуляция mTOR аминокислотами ингибируется путём активации cAMP-зависимой протеинкиназы. Аминокислотно-зависимая сигнализация способствует продукции инсулина β-клетками и стимулирует анаболическое действие аминокислот [12].

Ряд авторов считают, что в основном диагностическую значимость имеют групповые сдвиги в уровнях функционально и метаболически связанных аминокислот и их производных, а не

специфические изменения в физиологических жидкостях их индивидуальных концентраций [4].

Выводы

1. В поддержании саногенного функционирования ССС ключевыми являются серосодержащие аминокислоты (метионин и его производные, таурин), а также ароматические и аминокислоты с разветвлённой цепью.

2. Повышенную концентрацию гомоцистеина в крови можно считать маркером доклинических стадий развития патологий ССС, в частности, хронической сердечной недостаточности.

Литература

1. *Басалай О.Н., Радковец А.Ю., Бушма М.И.* Таурин: регулятор метаболизма и лекарственное средство // Медицинские новости. 2017. №5. С. 3–7.

2. *Белюк Н.С., Зуховицкая Е.В., Снежицкий В.А.* Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и биохимические особенности. /Гродно: ГрГМУ, 2014. 215 с.

3. *Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е.* Влияние таурина на частоту нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):65–70.

4. *Дорошенко Е.М., Снежицкий А., Лелевич В.В.* Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточность. //Ж. Гродненского государственного медицинского университета. 2017. Том 15. № 5. 106-108.

5. *Елаева Е.Е., Якимова Е.А., Комарова Н.А.* Возможность использования аминокислот с целью коррекции функционального состояния сердечно-сосудистой системы. //Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского Биология. Химия. Том 4 (70). 2018. № 2. С. 57-64.

6. *Ена Л.М., Артеменко В.О., Чаяло П.П.* Метаболические подходы в лечении хронической сердечной недостаточности. Серцева недостатність. 2015. 1:46–53.

7. *Игнатьева Л.Е., Елаева Е.Е., Киреева Ю.В., Каирова А.С.* Исследование индивидуального «вегетативного портрета» и функционального состояния сердечной мышцы юных биатлонистов.

//Культура физическая и здоровье: научно-методический журнал. 2016. № 5(60). С. 19-24.

8. *Каравай Т.Ф., Нефедов Л.И.* Свободные аминокислоты в качестве регуляторов метаболизма при сердечно-сосудистой патологии (обзор). // Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии. 2022. Т. 1, вып. 1. С. 104-109.

9. *Синькеев М.С., Скворцов Ю.И., Богданова Т.М., Скворцов К.Ю.* Аминокислоты крови в патогенезе и клинике ишемической болезни сердца// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11-3. – С. 480-484.

10. *Теплова Н.В., Абдурагимов С.А., Волов Н.А. и др.* Таурин в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью. //Терапия 2017 №8 28-34.

11. *Чокинэ В.К., Гараева С.Н., Невоя А.В. и др.* Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. //Buletinul AȘM. Științele vieții. Nr. 3 (315) 2011. 15-35.

12. *Huang, Y.* Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit. //Cardiovascular Research. 2011. Vol. 90. P. 220–223.

13. *Choi M.J., Kim J.H., Chang K.J.* The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a highcholesterol diet. //Advances in Experimental Medicine and Biology. 2006. 583. p. 235–42.

14. *El Idrissi A., Boukarrou L., Splavnyk K. et al.* Functional implication of taurine in aging. //Adv Exp Med Biol. 2009. 643. p.199-206.

15. *Ito T., Azuma J.* Taurine is a possible anti-atherosclerotic agent. //Nippon YakurigakuZasshi. 2004.123 (5). p.311-317.

16. *Karavay P.A., Nefyodov L.I., Karavay N.L.* Amino acids in Metabolomics: Perspective for the Use of Regulatory effects of Fee Amino Acids in the Creation on their Basis of Infusion Solutions. //International Journal of Hematology & Therapy. 2016. № 2. P. 1–7.

17. *Kim C., Cha Y.N.* Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. Amino Acids. 2014;46(1):89–100.

18. *Lourenco R., Camilo M.E.* Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. //Nutr. hosp., 2002. Vol. 17. №6. P. 262–270

19. *Nitz K., Lacy M., Atzler D.* Amino Acids and Their Metabolism in Atherosclerosis. //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019. Vol. 39, №3. P. 319–3305.

20. *Odia O.Z., Esezobor P.P.* Therapeutic Uses of Amino Acids. //Amino Acid – New Insights and Roles in Plant and Animal – IntechOpen. 2017. P. 3–14.

21. *Pencharz PB, Hsu JW, Ball RO*. Aromatic amino acid requirements in healthy human subjects. //The Journal of Nutrition. 2007. 137 (6 Suppl 1): 1576S–1578S.

22. *Satomi S.* Branched-Chain Amino Acids-Induced Cardiac Protection Against Ischemia/Reperfusion Injury. //Life Sciences. 2020. Vol. 15, № 237. P.117–138.

23. *Yakimova E. A., Elaeva E. E., Grizlova L. V.* Seasonal features of the clotting reactions to physical load ///Advances in Environmental Biology. 2014. № 8 (10). P. 313-317.

24. *Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al.* Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. //Lipids in Health and Disease. 2008. 7. p.38.