

## СТРУКТУРА ПУЛА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Дорошенко Е. М. (darashenkaem@grsmu.by), Снежицкий В. А. (vsnezh@mail.ru),  
Лелевич В. В. (vlelevich@yandex.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Цель работы – оценка структуры пула свободных аминокислот и метаболически родственных им соединений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН), с точки зрения возможной диагностической значимости.*

*Материал и методы. Показатели пула исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) у 45 пациентов с ИБС, в том числе у 20 – с признаками ХСН, и 30 практически здоровых лиц.*

*Результаты. Гипергомоцистеинемия характерна только для пациентов с признаками ХСН. Изменения показателей обмена серосодержащих аминокислот, имеющих отношение к транспорту аминокислот в клетку (снижение содержания цистеинилглицина, повышение – общих цистеина и глутатиона), отмечались и при отсутствии ХСН. Повышение уровня серотонина и снижение уровня триптофана в плазме наблюдается независимо от наличия ХСН.*

*Выводы. Наличие ХСН существенно усиливает проявления аминокислотного дисбаланса у пациентов с ИБС.*

**Ключевые слова:** аминокислоты, триптофан, серотонин, гомоцистеин, таурин, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

В настоящее время сохраняется высокий удельный вес и смертность от болезней системы кровообращения (VII класс по МКБ-10), в первую очередь – ИБС, что, фактически, определяет динамику состояния здоровья населения и продолжительности жизни [1, 2]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется высокой распространенностью и смертностью пациентов, поэтому анализ факторов, способных влиять на выживаемость пациентов с ХСН, является актуальным [1]. Проблема эффективного выявления высокого риска неблагоприятного исхода при данной патологии не решена; несмотря на большое количество способов оценки риска, предсказательная ценность их положительного результата остается недостаточно высокой [2, 3]. С другой стороны, ишемия тканей сопровождается нарушениями обмена аминокислот, при котором образуются их биологически активные производные, в том числе биогенные амины, компоненты системы антиоксидантной защиты, кофакторы ферментов [1, 4]. Уменьшение доступности триптофана и торможение синтеза серотонина приводит к снижению вариабельности сердечного ритма, что является неблагоприятным прогностическим признаком при сердечно-сосудистых заболеваниях [4]. Гипергомоцистеинемия рассматривается как неблагоприятный биохимический признак при ИБС, что связывают с потенциальной эндотелиотоксичностью гомоцистеина, снижением биодоступности оксида азота, его протромбогенностью, активацией оксидантного стресса и провоспалительных факторов, окислением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), активацией пролиферации гладкомышечных клеток

сосудов и прогрессированием атеросклеротического процесса [5]. Высокий уровень таурина в сердечной мышце, наличие у него мембранстабилизирующих и антиоксидантных свойств, а также эффекты «тотального антагониста кальция» обуславливают актуальность комплексной оценки пула свободных серосодержащих аминокислот с учетом уровня конечного продукта их превращений – таурина [6].

Показатели пула свободных аминокислот, в частности серосодержащих – метионина и гомоцистеина, – а также метаболически родственных им соединений (цистатионина, предшественников таурина) при ИБС не исследовались с позиций возможного влияния проявлений ХСН.

**Цель работы** – оценка структуры пула свободных аминокислот и метаболически родственных им соединений у пациентов с ИБС, в том числе с признаками ХСН, с точки зрения возможной диагностической значимости.

### **Материал и методы**

Были обследованы 45 пациентов с ИБС ФК II-III, в том числе 20 – с признаками ХСН (13 мужчин и 7 женщин, возраст 61 [55-67] год). В группе пациентов без ХСН (14 мужчин и 9 женщин, 50 [47-56] лет) отсутствие последней подтверждено уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) ниже 50 пг/мл. Результат 6-минутного теста ходьбы в группе пациентов без ХСН составил 565 [510-590] м, с ХСН – 365 [300-404] м. Все пациенты поступали в стационар для планового обследования либо коррекции лечения. Пациенты с сопутствующей тяжелой соматической патологией, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий, клапанными поро-

ками, анамнезом кардиохирургического или интервенционного лечения, острыми нарушениями коронарного, церебрального кровообращения, некоронарогенными сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследование не включались. В качестве группы сравнения обследовали 30 практически здоровых лиц (по данным доступной медицинской документации), 20 мужчин и 10 женщин, в возрасте 48 [41-53] лет. Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного теста ходьбы, составила 576 [504-592] м. Значимые гендерные различия по перечисленным параметрам отсутствовали. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГрГМУ.

Кровь забирали с ЭДТА, форменные элементы осаждали центрифугированием при 3000 об/мин 10 минут. Для осаждения белков плазму смешивали 1:1 с 1М раствором хлорной кислоты, содержащим 50 мг/л ЭДТА, 50 мг/л  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , 0,2 мМ  $\delta$ -аминовалериановой кислоты и 1 мкМ ванилиновой кислоты (внутренние стандарты). После тщательного перемешивания пробы центрифугировали при 4°C 15 минут при 15000g, супернатанты отделяли и хранили при -18°C.

Определение серотонина<sup>1</sup>, предшественников и метаболитов биогенных аминов осуществляли с использованием модифицированного метода [7], основанного на ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции. Подвижная фаза: 0,1 М  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0,035 М  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , pH 3,55; 100 мг/л октансульфоната натрия, 50 мг/л ЭДТА, 5% (об.) ацетонитрила, температура колонки 27°C, скорость потока 0,2 мл/мин, детектирование по флуоресценции (280/340 нм).

Определение свободных аминокислот и их производных проводили в тех же хлорнокислых экстрактах с помощью обращеннофазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции [8]. Метод был доработан для улучшения разрешения предшественников таурина. Предколоночную дериватизацию проводили непосредственно перед вводом проб в хроматограф путем смешивания пробы (0,2 мкл) с 5-кратным объемом 0,4% о-фталеевого альдегида и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислоты в 0,4М Na-боратном буфере, pH 9,4, затем пробы нейтрализовали 0,2 М раствором  $\text{HClO}_4$  до слабокислой среды и немедленно вводили в колонку. Подвижная фаза: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 6,15, содержащий 20 мг/л ЭДТА (А); ацетонитрил/вода 7/3 (об/об) (В), метанол/вода 7/3 (об/об) (С), 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 5,55, содержащий 20 мг/л ЭДТА (D). Градиентное элюирование от 2 до 100% В с изменением соотношения В/С и А/D в ходе ана-

лиза, за 69 минут; скорость потока 0,2 мл/мин, температура колонки 35°C. Детектирование по флуоресценции (231/445 нм) [8].

Хроматограммы обрабатывали с помощью программы Agilent ChemStation B.04.02 по методу внутреннего стандарта. Для калибровки системы использовали смесь аминокислот Aldrich (США), содержащую по 500 нмоль/мл каждого соединения, в которую дополнительно вносили СА, CSA, PEA, Gln, L-аспарагин (Asn). Смесь стандартов обрабатывали так же, как пробы плазмы.

Содержание общих гомоцистеина (Hcy), цистеина (Cys), глутатиона (GSH) и цистеинилглицина (CysGly) определяли в отдельных образцах плазмы крови методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом (SBD-F) [9] с изократическим элюированием (модификация метода [10]). Для восстановления тиолов использовали трис-(карбокситил) фосфин гидрохлорид (ТСЕР) с помощью модифицированной методики [11]. К плазме крови добавляли N-ацетилцистеин до концентрации 100 мкМ (внутренний стандарт). Пробы плазмы (50 мкл) смешивали с 5 мкл раствора ТСЕР (100 мг/мл), оставляли при комнатной температуре на 30 минут, затем осаждали белки 50 мкл 10% раствора трихлоруксусной кислоты и центрифугировали при 4°C 15 минут при 16000 g. В микропробирку на 200 мкл с 2 мкл 1,55 М NaOH, 12,5 мкл 0,125 М Na-боратного буфера, содержащего 200 мг/л ЭДТА, pH 9,5, и 5 мкл раствора SBD-F (1 мг/мл) в таком же буфере, вносили 10 мкл супернатанта и инкубировали 1 час при 60°C. В хроматограф вводили 2 мкл смеси. Подвижная фаза: 0,1 М  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 17 мМ  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , pH 3,55, 40 мг/л ЭДТА, 3% ацетонитрила, скорость потока 0,2 мл/мин, температура колонки 30°C, детектирование по флуоресценции (379/510 нм). Для калибровки системы смесь стандартов (100 мкМ) в 0,1 М хлорной кислоте обрабатывали как пробы плазмы крови.

При всех определениях использовались хроматограф Agilent 1200 с 4-канальной системой подачи растворителя, термостатируемым автоматом, термостатом колонок, детектором флуоресценции; колонки Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1×150 мм, 3,5 мкм. Использовались реактивы квалификации не ниже хч, стандарты определяемых соединений Aldrich, трижды дистиллированная вода, растворители квалификации «для градиентной ВЭЖХ». При пробоподготовке использовалась центрифуга Biofuge Primo R+ с охлаждаемым ротором.

Для всех исследованных показателей определяли базовые параметры описательной статистики. Значения в группах сравнивали с по-

<sup>1</sup>Обозначения определяемых соединений: 3,4-диоксифенилаланин (DOPA), 5-окситриптофан (5-HTP), серотонин (5-HT), 5-оксиндолуксусная кислота (5-HIAA), цистеиновая кислота (CA), цистеинсульфиновая кислота (CSA), аспарагиновая кислота (Asp), глутаминовая кислота (Glu),  $\alpha$  аминокадипиновая кислота (aAAA), глутамин (Gln), глицин (Gly), О-фосфоэтанолламин (PEA), цитруллин (Citr), аргинин (Arg),  $\beta$ -аланин (bAla), таурин (Tau), тирозин (Tyr), триптофан (Trp),  $\beta$ -аминоизомаляновая кислота (bABA), этаноламин (EA), валин (Val), метионин (Met), цистатионин (Ctn), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys)

мощью теста Манна-Уитни (при сравнении трех групп – ANOVA-тест Краскелла-Уоллиса). Корреляционные связи между переменными в пределах групп оценивали непараметрическим методом (по Спирмену). Методы анализа данных реализованы с помощью пакета программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Данные представлены как медиана [верхняя/нижняя квартиль].

### Результаты и обсуждение

При сравнении уровней серосодержащих соединений у пациентов с ИБС в зависимости от наличия признаков ХСН выявлено, что наблюдавшаяся тенденция к гипергомоцистеинемии обусловлена наличием признаков ХСН (табл. 1). В то же время уровни общих Cys и GSH были повышены, CysGly – снижены по отношению к группе сравнения, независимо от наличия ХСН. Это подтверждает значимость уровня гомоцистеина как диагностически информативного параметра при ХСН, в то же время показатели, имеющие отношение к транспорту аминокислот в клетку (гамма-глутамильному циклу), изменяются при ИБС даже без значимых проявлений ХСН.

У пациентов без проявлений ХСН не отмечалось снижения уровня 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), которое фиксировалось у пациентов с ХСН, но снижался уровень конечного метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты (HVA, табл. 2). Оба показателя достоверно различались в зависимости от наличия ХСН. Возможно, при ИБС снижается деградация дофамина, а также скорость его синтеза (о чем может свидетельствовать более высокий, чем в группе сравнения, уровень DOPA), а при ХСН был также снижен его обратный захват, в результате чего возросла значимость O-метилирования в деградации дофамина, что могло предотвращать снижение уровня HVA.

Изменения уровней серотонина и триптофана не различались в зависимости от наличия ХСН, но уровень непосредственного предшественника серотонина – 5-НТР – при отсутствии ХСН был выше, чем при ее наличии (табл. 2). Сообщалось, что недостаточность триптофана, которая может приводить к снижению периферического уровня серотонина, не ассоциирована с активацией диоксигеназного (кинуренинового) пути его превращений [12] и с наличием «мягкого» провоспалительного фенотипа. Более того, уровни серотонина в обеих группах пациентов с ИБС оказались выше, чем в группе сравнения. Тем не менее, остается неясным, связана ли наблюдаемая нами недостаточность триптофана с наработкой основного продукта диоксигеназного пути – кинуренина.

Пациенты с ИБС и ХСН в сравнении с группой сравнения имели в плазме более высокие уровни Asp (табл. 3), Gln, PEA, Tau, bABA, а также аминокислот с разветвленной углеводородной цепью – Val, Leu и Ile. При этом концентрации ряда аминокислот у пациентов с ИБС и ХСН были ниже значений в группе сравнения:

**Таблица 1.** – Уровни серосодержащих соединений (мкМ) в плазме крови пациентов с ИБС в зависимости от наличия ХСН

	Группа сравнения	ИБС без ХСН	ИБС+ХСН
Cys	291 [246 / 325]	513 [433 / 567]*	506 [415 / 601]*
Hcy	9,8 [8,6 / 12,2]	8,9 [7,6 / 10,7]	13,5 [11,0 / 18,5]*†
CysGly	69,7 [60,6 / 78,1]	30,6 [25,9 / 33,8]*	32,1 [24,9 / 37,3]*
GSH	3,02 [2,28 / 3,77]	5,90 [3,68 / 6,52]*	4,94 [3,79 / 6,76]*

Примечание – \*  $p < 0,05$  по отношению к контролю; †  $p < 0,05$  по отношению к группе ИБС без ХСН

**Таблица 2.** – Содержание триптофана, его метаболитов, а также предшественников и метаболитов катехоламинов (мкМ) в плазме крови пациентов с ИБС в зависимости от наличия ХСН

	Группа сравнения	ИБС без ХСН	ИБС+ХСН
Trp	90,1 [74,8 / 112,1]	89,6 [75,6 / 97,7]	89,2 [78,3 / 102,0]
DOPA	0,0793 [0,0484 / 0,0962]	0,135 [0,075 / 0,194]*	0,179 [0,123 / 0,253]*
DOPAC	1,34 [0,55 / 1,82]	0,413 [0,355 / 0,900]	0,301 [0,238 / 0,408]*†
HVA	0,548 [0,360 / 1,013]	0,313 [0,229 / 0,425]*	0,74 [0,48 / 1,47] †
Trp	81,6 [69,4 / 91,4]	68,6 [60,6 / 76,2]*	71,3 [62,2 / 78,2]*
5-НТР	0,0043 [0,0038 / 0,0070]	0,0067 [0,0047 / 0,0108]	0,0050 [0,0035 / 0,0065] †
5-НТ	0,055 [0,027 / 0,079]	0,555 [0,221 / 0,852]*	0,315 [0,180 / 0,623]*
5-Н1АА	0,0550 [0,0378 / 0,0675]	0,0575 [0,0433 / 0,0761]	0,062 [0,037 / 0,193]

Примечание – \*  $p < 0,05$  по отношению к контролю; †  $p < 0,05$  по отношению к группе ИБС без ХСН

Gly, Arg, EA и Stn. Так как последнее соединение является промежуточным продуктом транссульфурирования, снижение его содержания может быть метаболической предпосылкой развития гипергомоцистеинемии, имевшей место у пациентов этой группы (табл. 1). У этих пациентов, однако, не наблюдалось достоверного повышения уровня Met.

У пациентов без проявлений ХСН отмечались более высокие, чем в группе сравнения, уровни Asp и Glu (табл. 3), а также Tau и кетогенных аминокислот – Leu и Lys, но не наблюдалось повышения концентраций Gln, PEA, Val и Ile, в отличие от группы пациентов с ХСН. При этом концентрации Gly и Stn у пациентов с ИБС без ХСН были ниже значений в группе сравнения, как и при наличии ХСН. Уровни Stn и Tau, однако, достоверно различались при наличии и отсутствии ХСН (наличие ХСН соответствова-



**Таблица 3.** – Содержание свободных аминокислот и родственных соединений (мкМ) в плазме крови пациентов с ИБС в зависимости от наличия ХСН

	Группа сравнения	ИБС без ХСН	ИБС+ХСН
CA	0,121 [0,105 / 0,142]	0,3073 [0,2687 / 0,3948]*	0,4520 [0,2619 / 0,5778]*
CSA	0,087 [0,076 / 0,103]	0,2967 [0,2315 / 0,3676]*	0,3970 [0,2646 / 0,5139]*†
Asp	15,2 [13,1 / 20,8]	26,9 [18,6 / 34,1]*	24,9 [22,2 / 29,6]*
Glu	208 [181 / 288]	363 [339 / 522]*	246 [219 / 297] †
aAAA	0,922 [0,746 / 1,098]	2,74 [1,66 / 3,74]*	2,17 [1,48 / 2,89]*
Gln	201 [135 / 303]	190 [138 / 246]	338 [241 / 408]*†
Gly	220 [124 / 266]	118 [103 / 157]*	134 [109 / 157]*
PEA	5,35 [4,43 / 8,18]	4,06 [3,15 / 4,51]	11,0 [8,7 / 12,9]*†
Ctr	27,4 [24,2 / 29,5]	22,5 [16,0 / 29,6]	29,6 [25,3 / 37,1] †
Arg	84 [73 / 113]	75,8 [55,4 / 127,1]	53,8 [47,5 / 65,5]*†
bAla	2,83 [2,05 / 5,21]	4,63 [3,15 / 5,31]	3,22 [2,49 / 4,09] †
Tau	58,9 [47,7 / 103,2]	218 [194 / 245]*	163 [140 / 189]*†
bABA	1,00 [0,67 / 1,42]	1,72 [1,15 / 2,30]	1,66 [1,26 / 2,72]*
EA	21,0 [17,6 / 27,9]	24,7 [13,5 / 25,9]	6,79 [5,91 / 7,87]*†
Val	221 [197 / 255]	264 [201 / 331]	265 [228 / 315]*
Met	22,9 [19,9 / 27,5]	27,3 [20,2 / 29,7]	25,2 [21,5 / 28,8]
Ctn	4,38 [2,81 / 5,26]	1,64 [1,25 / 2,84]*	1,32 [0,85 / 1,88]*†
Ile	55,3 [50,7 / 68,8]	72,6 [59,2 / 88,1]	76,6 [63,5 / 90,2]*
Leu	113 [85 / 134]	155 [112 / 165]*	134 [109 / 166]*
Lys	177 [147 / 254]	279 [209 / 311]*	221 [197 / 263]

Примечание – \*  $p < 0,05$  по отношению к контролю;

†  $p < 0,05$  по отношению к группе ИБС без ХСН

ли более низкие значения), что может указывать на связь гипергомоцистеинемии у пациентов с ХСН с низкой активностью транссульфурирования. В зависимости от наличия ХСН достоверно различалось также содержание Gln, PEA, Ctr, EA, Arg и  $\beta$ -аланина (при наличии ХСН первые три показателя были выше, остальные – ниже). Можно предполагать, что более низкий уровень Arg при более высоком – Ctr – при ХСН будет предпосылкой к снижению продукции NO эндотелием в этой группе. Высокий уровень Tau был

характерен для пациентов с ИБС и при отсутствии проявлений ХСН.

Характерно, что уровни непосредственных предшественников таурина (CA и CSA) у пациентов обеих групп были достоверно выше, чем в группе сравнения, причем уровень CSA, являющейся первым продуктом цистеиноксидазного пути, при наличии ХСН был выше, чем без ХСН. Учитывая, что уровень конечного продукта – Тау – при ХСН был ниже, чем в группе без признаков ХСН, можно предполагать, что при ХСН его синтез снижен на уровне последних реакций (образования и окисления гипотаурина).

В пользу предположения о торможении синтеза таурина при ХСН говорит наличие положительных ранговых корреляций уровней CA и CSA с уровнями цистатионина ( $R=0,4938$  и  $0,3715$ , соответственно,  $p < 0,05$ ) и метионина ( $R=0,3892$  и  $0,3550$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как ни в группе сравнения, ни при ИБС без признаков ХСН эти показатели не коррелировали между собой и ни в одной из групп уровень таурина не коррелировал с уровнями его предшественников. С другой стороны, положительная корреляция уровней таурина и  $\beta$ -аланина ( $R=0,3960$ ,  $p < 0,05$ ) при ХСН, которой не наблюдалось в других группах, говорит о том, что существенное влияние конкурентного антагонизма в отношении транспорта в качестве основного механизма недостаточности таурина при ХСН маловероятно.

Таким образом, наличие ХСН существенно усиливает проявления аминокислотного дисбаланса в плазме крови пациентов с ИБС, хотя направленность изменений всех концентраций аминокислот, отличавшихся от таковых в группе сравнения, при наличии и отсутствии ХСН была одинаковой.

### Выводы

Исследование пула свободных аминокислот, в том числе серосодержащих, и их производных у пациентов с ИБС и проявлениями ХСН позволили выявить наиболее информативные показатели.

Значимость уровня гомоцистеина как диагностически информативного параметра при 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.

У пациентов с ИБС вероятно снижение скорости как синтеза, так и деградации дофамина, но при развившейся ХСН, вероятно, возрастает относительная значимость O-метилирования при деградации дофамина, что предотвращает снижение уровня его конечного метаболита – гомованилиновой кислоты. Снижение уровня триптофана и повышение уровня серотонина в плазме наблюдается независимо от наличия ХСН.

Таким образом, наличие ХСН существенно усиливает проявления аминокислотного дисбаланса у пациентов с ИБС, не изменяя характера (направленности) изменений.

## Литература

1. Белюк, Н. С. Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и биохимические особенности / Н. С. Белюк, Е. В. Зуховицкая, В. А. Снежицкий. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – 215 с.
2. Bigger, J. T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / J. T. Bigger // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54, № 14. – P. 3D-8D.
3. Bozkurt, B. Use of biomarkers in the management of heart failure / B. Bozkurt, D. Mann // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1231-1233.
4. Nebigil, C. G. A novel role for serotonin in heart / C. G. Nebigil, L. Maroteaux // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 11, № 8. – P. 329-335.
5. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // *Журнал ГрГМУ.* – 2007. – № 1. – С. 4-7.
6. Шейбак, В. М. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак // *Медицинские новости.* – 2005. – № 10. – С. 15-18.
7. Дорошенко, Е. М. Эффекты совместного введения триптофана, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина на фонд нейроактивных соединений в отделах головного мозга крыс при синдроме отмены этанола / Е. М. Дорошенко, Ю. Е. Разводовский // *Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза : материалы Междунар. науч. конф., Гродно, 28-29 сент. 2000 г. : в 2 ч. / под общ. ред. Л. И. Нефёдова.* – Гродно: ГрГУ, 2000. – Ч. 1. – С. 155-160.
8. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // *Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ-2010», Минск, 14-15 мая 2010 г. – Минск: БГУ, 2010. – С. 126.*
9. Imai, K. Fluorogenic reagents, having benzofurazan structure, in liquid chromatography / K. Imai, S. Uzu, T. Toyo'oka // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1990. – Vol. 7. – P. 1395-1403.
10. Ubbink, J. B. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum / J. B. Ubbink, W. J. H. Vermaak, S. Bissbort // *J. Chromatogr.* – 1991. – Vol. 565. – P. 441-446.
11. Gilfix, B. M. Novel reductant for determination of Total Plasma Homocysteine / B. M. Gilfix, D.W. Blank, D. S. Rosenblatt // *Clinical Chemistry.* – 1997. – Vol. 43. – P. 687-688.
12. Tryptophan depletion in depressed patients occurs independent of kynurenine pathway activation / M. M. Hughes [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 979-987.

## References

1. Beljuk NS, Zuhovitskaja EV, Cnezhitskij VA. Aritmii u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju: klinicheskie i biohimicheskie osobennosti [Arrhythmias in patients with chronic heart insufficiency: clinical and biochemical characteristics]. Grodno: GrSMU; 2014. 215 p. (Russian).
2. Bigger JT. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1984;54(14):3D-8D.
3. Bozkurt B, Mann D. Use of biomarkers in the management of heart failure. *Circulation.* 2003;107:1231-1233.
4. Nebigil CG, Maroteaux L. A novel role for serotonin in heart. *Trends Cardiovasc. Med.* 2001;11(8):329-335.
5. Naumov AV. Rol narushenij processov metilirovaniya i obmena metionina v patogeneze zabolevanij cheloveka [Role of disturbances of methylation processes in the pathogenesis of human diseases]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University]. 2007;1:4-7. (Russian).
6. Shejbak VM, Shejbak LN. Biologicheskaja rol taurina v organizme mlekopitajushih [Biological role of taurine in mammal body]. *Medicinskie novosti* [News of Medicine]. 2005;10:15-18. (Russian).
7. Doroshenko EM, Razvodovskij JuE. Jeffekty sovmestnogo vvedenija triptofana, aminokislot s razvetvlennoj uglevodorodnoj cepju i taurina na fond nejroaktivnyh soedinenij v otdelah golovnogogo mozga krys pri sindrome otmeny jetanola [Effects of simultaneous administration of tryptophan, branched-chain amino acids and taurine on the pool of neuroactive amino acids in brain structures of rats under ethanol withdrawal]. In: Nefjodov LI, ed. *Biologicheski aktivnye soedinenija v reguljicii metabolicheskogo gomeostaza* [Biologically active compounds in the regulation of metabolic homeostasis. The Proceedings of International Scientific Conference; 2000 Sept 28-29; Grodno]. Grodno: GrGU; 2000. (Pt.1). p.155-160.
8. Doroshenko EM. Metodologicheskie aspekty i trudnosti analiza svobodnyh (fiziologicheskikh) aminokislot i rodstvennyh soedinenij v biologicheskikh zhidkostjakh i tkanjah [Methodological aspects and difficulties of analysis of free (physiological) amino acids and related compounds in biological fluids and tissues]. In: *Sbornik tezisov Respublikanskoj nauchnoj konferencii po analiticheskoj himii s mezhdunarodnym uchastiem «Analitika RB-2010»,* Minsk, 14-15 maja 2010 [Collected theses of the Republican scientific conference on analytical chemistry with international participation "Analytics of RB-2010"; 2010 May 14-15; Minsk]. Minsk: BSU; 2010. p. 126. (Russian).
9. Imai K, Uzu S, Toyo'oka T. Fluorogenic reagents, having benzofurazan structure, in liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1990;7:1395-1403.
10. Ubbink JB., Vermaak WJH, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J. Chromatogr.* 1991;565:441-446.
11. Gilfix BM, Blank DW, Rosenblatt DS. Novel reductant for determination of total plasma homocysteine. *Clinical Chemistry.* 1997;43:687-688.
12. Hughes MM. Tryptophan depletion in depressed patients occurs independent of kynurenine pathway activation. *Brain Behav. Immun.* 2012;26(6):979-987.

## STRUCTURE OF THE POOL OF FREE AMINO ACIDS AND THEIR DERIVATIVES IN PLASMA OF PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

*Doroshenko Ye. M., Snezhitsky V. A., Lelevich V. V.*

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*Aim of study – assessment of structure of the pool of free amino acids and related compounds in patients with ischemic heart disease (IHD) depending on the presence of chronic heart insufficiency (CHI) as possessing possible diagnostic value.*

*Material and methods. Amino acid pools were studied by high-performance liquid chromatography in plasma of 45 patients with IHD including 20 patients with CHI and 30 healthy persons.*

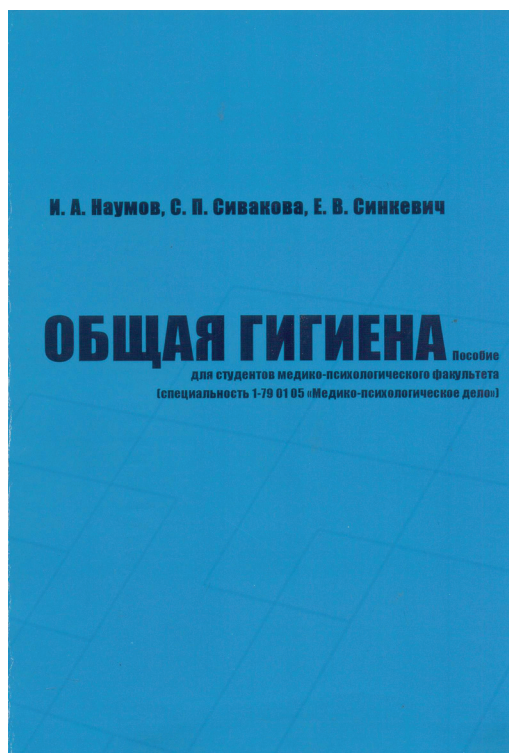
*Results. Hyperhomocysteinemia is distinctive for patients with CHI only. Changes in levels of compounds related to amino acid transport to cells (decreased content of total cysteinylglycine, increased – of total cysteine and glutathione) were seen even in absence of CHI. Increased level of serotonin and decreased – of tryptophan in plasma were observed regardless of the CHI.*

*Conclusion. Manifestation of CHI can substantially aggravate the amino acid imbalance existing in blood plasma of patients with IHD.*

**Keywords:** amino acids, tryptophan, serotonin, homocysteine, taurine, ischemic heart disease, chronic heart insufficiency.

Поступила: 07.06.2017

Отрецензирована: 19.06.2017



### **Наумов, Игорь Алексеевич.**

Общая гигиена : пособие для студентов медико-психологического факультета (специальность 1-79 01 05 "Медико-психологическое дело") / И. А. Наумов, С. П. Сивакова, Е. В. Синкевич ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра общей гигиены и экологии. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 295 с. : рис., табл. – Библиогр.: с. 295. – ISBN 978-985-558-813-0.

Учебное пособие охватывает важнейшие темы общей гигиены и включает наиболее значимые нормативные документы, знание которых необходимо для успешного усвоения студентами данного предмета. Оно подготовлено в соответствии с требованиями современного образовательного стандарта подготовки студентов медико-психологического факультета по специальности «Медико-психологическое дело». Данное пособие позволяет повысить уровень гигиенической подготовки и способствует более эффективной самостоятельной подготовке к практическим занятиям и экзамену.

Данное учебное пособие предназначено для студентов медико-психологического факультета медицинского университета по специальности медико-психологическое дело.