

УДК 547.262-099:612.398.192:616.36

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ «МЕТОВИТ» И «ТАВАМИН» НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛИЗАЦИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОТМЕНОЙ ЭТАНОЛА

В.Ю. Смирнов¹, Ю.Е. Разводовский¹, Е.М. Дорошенко¹,
А.В. Наумов¹, Ю.М. Пархоменко², В.М. Шейбак¹

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² Институт биохимии НАН Украины

Исследовано влияние препаратов метаболического действия «Тавамин» и «Метовит» на фонд свободных аминокислот печени и плазмы крови при введении их на фоне алкоголизации с последующей отменой этанола по Majchrowicz. Полученные данные позволяют уточнить механизмы биохимического действия исследуемых препаратов и прогнозировать возможные побочные эффекты их применения, а также предложить потенциальный гепатопротекторный эффект обоих препаратов с последующей отменой этанола.

Ключевые слова: аминокислоты, отмена этанола, метионин, таурин, АРУЦ.

The influence of the preparations of metabolic therapy «Metovit» and «Tavamin» on the pools amino acids in blood plasma and liver of rats after alcohol intoxication by Majchrowicz with subsequent withdrawal has been studied. The data obtained allow to precise mechanisms of biochemical action of drugs investigated and to predict possible side-effects of their application as well as suppose potential hepatoprotective effect of both drugs being used under alcohol withdrawal.

Keywords: amino acids, alcohol withdrawal, methionine, taurine, BCAA.

Аминокислоты являются уникальными метаболитами, роль которых не ограничивается участием в биосинтезе и функционировании основных компонентов клеток. Структура фонда свободных аминокислот в биологических жидкостях и тканях является интегральной характеристикой метаболизма. Специфичность изменений концентраций отдельных аминокислот при конкретных заболеваниях (или состояниях) обуславливает необходимость экзогенного дополнительного введения аминокислот в организм для направленной метаболической коррекции [1, 6, 14]. Несмотря на то, что такая коррекция может быть достигнута полными аминокислотными композициями, в последнее время активно разрабатываются препараты, не содержащие всего спектра аминокислот, имеющие широкий спектр терапевтического действия и обладающие минимальными побочными эффектами. Из предложенных в последнее время перспективных является гепатопротекторный препарат «Тавамин» – композиция, состоящая из таурина и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ): L-изолейцина, L-валина и L-лейцина. Метаболическое действие этого препарата основано на незаменимости АРУЦ для организма человека и органоспецифичности их превращений, определяющие ключевое значение АРУЦ в реакциях глюконеогенеза и энергопродукции в ситуациях сочетанного поражения печени и ЦНС [3, 5, 17]. Входящий в состав препарата таурин выполняет в клетках мембраностабилизирующие, осморегуляторные, антиоксидантные функции и при дополнительном введении оказывает гепатопротекторное действие [7, 13].

Еще одним представителем препаратов сочетанного метаболического действия является «Метовит» разработанный в Институте биохимии НАН Украины. Основными его компонентами являются метионин и комплекс антиоксидантных витаминов и микроэлементов. Данный препарат эффективен при лечении токсического поражения печени парацетамолом и обладает выраженным гепатопротекторным действием [2, 4].

Цель исследования – сравнительная оценка влияния препаратов «Метовит» и «Тавамин» на фонд свободных аминокислот плазмы крови и печени при алкоголизации с последующей отменой этанола.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на 24 белых беспородных крысах-самцах массой 160-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Растворы этанола (25% об/об) вводили внутривентрикулярно в дозе 20 мл/кг массы на протяжении 7 суток с интервалом 12 ч [15]. Водные растворы препарата «Метовит» (5 г/л) [2] и препарата «Тавамин» (25 г/л) [9] вводили внутривентрикулярно в объеме 20 мл/кг через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении всего периода алкоголизации. Суточная доза препаратов составляла 0,1 и 1 г/кг, соответственно, этанола – 7 г/кг массы животных. Группа интактного контроля вместо растворов этанола и препаратов получала изотонический раствор в эквивалентных количествах. Группа сравнения, на которой моделировалась только отмена этанола (ОЭ), получала вместо исследуемых препаратов изотонический раствор в эквивалентных количествах. Срок отмены этанола – 12 ч, последнее введение

препаратов осуществляли за 1 ч до декапитации животных [9].

Кровь отбирали в пробирки с гепарином и с помощью центрифугирования на холоде при 2000 g в течение 15 мин получали плазму, которую затем депротеинизировали эквивалентным раствором 1 M хлорной кислоты с норлейцином (0,25 мМ) в качестве внутреннего стандарта. Образцы ткани печени гомогенизировали в десятикратном (от массы образца) объеме 0,2 M хлорной кислоты с норлейцином (0,25 мМ) в качестве внутреннего стандарта. Полученные гомогенаты центрифугировали при 20 000 g в течение 15 мин при температуре 5°C, затем экстракты немедленно отделяли от белкового осадка. Содержание свободных аминокислот и их производных в полученных безбелковых экстрактах определяли методом ионообменной хроматографии одноколоночным методом на анализаторе аминокислот Т-339М (Чехия). Регистрация и обработка хроматограм осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1» (Россия). Статистическая обработка данных (описательная статистика, дисперсионный, корреляционный и линейно-дискриминантный анализы) выполнена при помощи программы Statistica 7.0. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч.

Результаты и их обсуждение

Субхроническая алкоголизация с последующей отменой этанола на 12 ч вызвала повышение уровней таурина, аланина, метионина и снижение – цистатионина в плазме крови (табл. 1). В печени при этом наблюдалось снижение уровня таурина и повышение концентрации гистидина (табл. 2). Разнонаправленный характер изменений уровня таурина в печени и плазме крови может свидетельствовать об усилении его транспорта в печень. В то же время, появление положительных корреляций между уровнями цитруллина, тирозина и α -аминомасляной кислоты в плазме крови и их уровнями в печени (табл. 3), позволяет предположить снижение активного транспорта этих аминокислот в гепатоциты. Рост уровня аланина в плазме крови и его корреляция с уровнями аланина и глутамата в печени может свидетельствовать об усилении оборота глюкозо-аланинового цикла и активации глюконеогенеза. Кроме того, появление положительных корреляций между уровнями АРУЦ и фенилаланина в печени при ОЭ может указывать на активацию общих транспортных систем для больших нейтральных аминокислот и, как следствие, процессов транспорта аммиака из мозга и мышц, в

Таблица 1 – Содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови крыс на фоне отмены этанола после введения препаратов «Метовит» и «Тавамин», мкмоль/л

	Контроль	ОЭ	ОЭ + Тавамин	ОЭ + Метовит
Таурин	171,7 ± 26,5	251,6 ± 26,4*	350,7 ± 33,0*†	121,5 ± 14,0†
Аспаргат	26,9 ± 2,84	26,0 ± 2,09	22,4 ± 1,69	24,7 ± 1,58
Оксипролин	20,1 ± 3,84	15,2 ± 3,18	6,33 ± 0,405*	13,86 ± 0,898
Треонин	252,6 ± 17,2	264,6 ± 24,9	186,8 ± 17,6*†	91,2 ± 12,9*†
Серин	259,7 ± 13,8	306,3 ± 42,9	219,2 ± 23,2	284,5 ± 29,7
Глутамат	54,8 ± 3,02	65,8 ± 5,78	60,6 ± 4,47	67,7 ± 5,88
Глутамин	3048 ± 184	3143 ± 380	1903 ± 147*†	2359 ± 186
Пролин	111,8 ± 15,0	154,7 ± 49,2	56,8 ± 13,1	116,6 ± 5,23
Глицин	356,1 ± 33,9	374,3 ± 37,7	291,8 ± 26,5	335,3 ± 16,0
Аланин	308,2 ± 24,5	567,7 ± 66,1*	464,0 ± 46,0*	574,3 ± 55,4*
Цитруллин	23,72 ± 3,51	31,3 ± 7,47	18,3 ± 3,95	18,1 ± 3,70
α -Аминобутират	11,0 ± 1,52	18,7 ± 3,94	11,8 ± 2,84	16,7 ± 3,44
Валин	119,7 ± 6,93	141,7 ± 11,0	183,2 ± 27,5*	102,3 ± 6,92
Метионин	38,14 ± 3,55	47,9 ± 2,40*	38,2 ± 2,47†	102,4 ± 7,72*†
Цистатионин	5,08 ± 0,617	3,76 ± 0,490*	2,59 ± 0,249*†	4,58 ± 0,497
Изолейцин	66,8 ± 4,85	74,1 ± 5,57	81,3 ± 14,7	53,2 ± 1,34
Лейцин	114,9 ± 6,85	122,2 ± 9,10	223,6 ± 38,3*†	87,7 ± 2,17
Тирозин	50,4 ± 3,38	57,8 ± 5,41	39,7 ± 3,44†	42,6 ± 1,64†
Фенилаланин	28,0 ± 2,19	34,2 ± 3,28	17,6 ± 1,9*†	13,4 ± 0,70*†
Этанололамин	4,66 ± 0,46	6,52 ± 2,11	3,54 ± 0,45	4,95 ± 0,92
Орнитин	35,4 ± 11,0	47,4 ± 8,14	28,6 ± 2,49	29,1 ± 3,74
Лизин	277,3 ± 25,1	236,2 ± 37,1	147,1 ± 20,5*	165,0 ± 10,4*
Гистидин	48,4 ± 2,38	71,7 ± 9,46	44,9 ± 5,65†	59,6 ± 3,78
Сумма	5162 ± 297	5688 ± 597	3980 ± 311†	4479 ± 297
АРУЦ/ААК	3,87 ± 0,20	3,80 ± 0,36	8,31 ± 0,81*†	4,35 ± 0,12
З/Н	4,48 ± 0,15	4,71 ± 0,27	3,54 ± 0,42*†	5,62 ± 0,34*

Условные обозначения (здесь и в табл. 2): * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем; † — $p < 0,05$ при сравнении с ОЭ; Сумма — суммарная концентрация протеиногенных аминокислот; АРУЦ/ААК — отношение уровней АРУЦ и ароматических аминокислот; З/Н — отношение уровней заменимых и незаменимых аминокислот.

Таблица 2 – Содержание свободных аминокислот и их производных в печени крыс на фоне отмены этанола после введения препаратов «Метовит» и «Тавамин», нмоль/г

	Контроль	ОЭ	ОЭ + Тавамин	ОЭ + Метовит
Цистеат	317,2 ± 34,5	339,3 ± 31,3	319 ± 35	427,4 ± 55,5
Таурин	2198 ± 380	1328,6 ± 47,9*	1539 ± 113	1218 ± 168*
Фосфоэтанололамин	756,6 ± 91,3	973 ± 125	714 ± 113	1105 ± 290
Аспаргат	5041 ± 807	4965 ± 312	3886 ± 341†	7738 ± 894*†
Треонин	904 ± 161	675 ± 153	684 ± 107	420,6 ± 51,5
Серин	1071 ± 202	1082 ± 185	851 ± 80	1817 ± 163*†
Глутамат	3814 ± 473	5494 ± 694	4514 ± 518	6273 ± 825
Глутамин	5164 ± 950	4049 ± 578	2950 ± 397	5998 ± 1072
Пролин	218,2 ± 46,5	204,0 ± 26,4	147,1 ± 32,1	276,0 ± 53,6
Глицин	3103 ± 481	2340 ± 133	2513 ± 138	1794 ± 123*
Аланин	824 ± 136	873 ± 155	640 ± 167	685,0 ± 38,0
Цитруллин	55,8 ± 7,60	73,7 ± 13,5	82,5 ± 14,0	69,6 ± 10,8
α -Аминобутират	49,3 ± 15,1	66,1 ± 18,7	43,8 ± 8,4	45,89 ± 7,26
Валин	174,9 ± 20,6	148,0 ± 20,2	172 ± 15,3	134,0 ± 10,5
Метионин	45,2 ± 4,90	58,3 ± 7,32	43,7 ± 1,6	78,8 ± 8,33*†
Цистатионин	37,6 ± 12,7	49,7 ± 13,3	59,0 ± 9,4	51,2 ± 12,4
Изолейцин	91,3 ± 8,48	94,6 ± 7,32	113,6 ± 10,6	73,3 ± 6,27†
Лейцин	210,5 ± 22,9	166,7 ± 15,2	262,8 ± 16,0*†	155,3 ± 13,7
Тирозин	68,75 ± 5,15	81,96 ± 7,95	69,5 ± 11,5	67,47 ± 8,79
Фенилаланин	28,15 ± 2,25	47,8 ± 15,1	30,6 ± 4,8	20,07 ± 3,07†
β -Аланин	291,8 ± 35,6	296,4 ± 23,7	249,0 ± 27,7	244,5 ± 35,5
Орнитин	243 ± 28	363 ± 51	267 ± 19	221 ± 22†
Лизин	437 ± 49,7	322 ± 40,7*	248 ± 30*	267 ± 8,4*
Гистидин	545 ± 19,9	730 ± 67,5*	518 ± 17†	645 ± 24,9*
Сумма	21739 ± 2086	21280 ± 707	17604 ± 639	26324 ± 1705*†
АРУЦ/ААК	5,00 ± 0,39	3,30 ± 0,32*	6,27 ± 1,07†	4,37 ± 0,47
З/Н	8,00 ± 0,65	9,22 ± 0,98	7,73 ± 0,73	13,8 ± 1,09*†

которых активно участвуют АРУЦ. Появление положительной корреляции между уровнями метионина и таурина в печени (табл. 3) с одновременным снижением уровня последнего свидетельствует о торможении катаболизма серосодержащих аминокислот. Почти двукратное снижение индекса Фишера (соотношение концентраций АРУЦ и

Таблица 3 – Коэффициенты корреляций r между уровнями свободных аминокислот в плазме крови (к.) и печени (п.)

	Контроль	ОЭ	ОЭ + Тавамин	ОЭ + Метовит
Glu (п.) – Ala (к.)	0,1114	-0,8547*	0,0121	-0,3033
Ala (п.) – Ala (к.)	0,7532	0,8864*	0,385	0,4776
Сtr (п.) – Сtr (к.)	0,5756	0,8364*	-0,150	0,0254
Tyr (п.) – Tyr (к.)	0,5838	0,7497*	-0,905**	-0,1671
Phe (п.) – Val (п.)	0,2607	0,7256*	-0,056	0,0534
Phe (п.) – Ile (п.)	-0,174	0,7424*	0,648	0,4094
Phe (п.) – Leu (п.)	0,3747	0,7615*	0,323	0,0906
α -АВА (п.) – α -АВА (к.)	0,3866	0,8608*	0,6393	-0,2429
Met (п.) – Tau (п.)	0,5365	0,755*	0,0352	-0,022

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (при сравнении с контролем).

ароматических аминокислот, ААК) может указывать на развитие в печени функциональных нарушений (табл. 2) [5, 8].

Введение на фоне субхронической алкоголизации препарата «Метовит» препятствовало повышению при ОЭ уровня таурина в плазме крови (табл. 1), снижало в ней концентрации треонина, тирозина, фенилаланина и лизина, а также повышало более чем в 2 раза уровень метионина. Следствием этого явилось снижение доли незаменимых аминокислот в плазме крови (табл. 1). Несмотря на то, что повышение концентрации аланина в плазме крови препаратом «Метовит» не предотвращалось, отсутствие корреляции между его уровнем в плазме и уровнями этой аминокислоты и глутамата в печени (табл. 3), позволяет предположить нормализующее влияние препарата на активность глюкозо-аланинового цикла.

В печени введение препарата «Метовит» не предотвращало вызванного алкоголизацией с последующей ОЭ снижения уровня таурина. Интересно отметить, что, несмотря на существующую метаболическую взаимосвязь метионина и таурина, увеличение содержания аминокислоты-предшественника (в плазме крови почти в 2 раза, в ткани печени – в 1,5 раза) уровень конечного метаболита – таурина – в плазме крови снижался, а в печени существенно не отличался, по сравнению со значениями, регистрируемыми через 12 ч после прекращения введения алкоголя. Такой эффект может быть связан с подавлением активности ключевого фермента синтеза таурина – цистеинсульфинат-декарбоксилазы (CSD, EC 4.1.1.29) гомоцистеином [18], уровень которого обычно растёт при нагрузке метионином [11] и при хронической алкогольной интоксикации [10]. Закономерно повышение уровня метионина и серина – первый входит в состав «Метовита», второй используется в реакции конденсации при инициации пути транссульфурирования гомоцистеина (цистатинин β -синтезная реакция) [6], активность которой в печени – основном органе, где происходит транссульфурирование гомоцистеина – имеет обратную корреляцию с уровнем S-аденозилметионина [16]. Наряду с этими эффектами, в печени отмечено снижение концентраций глицина и лизина, повышение уровня аспартата и нормализация соотношения АРУЦ и ААК (табл. 2).

Характеризуя изменения в аминокислотном фонде в целом, следует отметить повышение общего содержания свободных аминокислот в пече-

ни (на 21%) и доли заменимых аминокислот как в плазме крови, так и в ткани печени (см. табл. 1, 2). Это может являться признаком интенсификации их использования для образования субстратов ЦТК и энергетического обмена [12].

Введение препарата «Тавамин» на фоне алкогольной интоксикации повысило концентрацию таурина в плазме крови (как по отношению к контролю, так и по отношению к группе ОЭ). При этом сохранялся повышенный уровень аланина (табл. 1), возрастали концентрации валина и лейцина, а также снижались уровни треонина, глутамин, гидроксипролина, цистатинина, фенилаланина и лизина. Особо следует подчеркнуть предупреждение повышения этим препаратом уровня метионина, наблюдавшееся в плазме крови получавших только этанол животных. Это, а также дополнительное по отношению к ОЭ снижение уровня цистатинина, может говорить о подавлении пути синтеза серосодержащих соединений [16]. Введение препарата «Тавамин» одновременно с этанолом предупреждало изменение соотношения концентраций АРУЦ и ароматических аминокислот в плазме крови (см. табл. 1), что может быть одним из факторов, препятствующих развитию алкогольного поражения печени [8].

В печени после введения препарата «Тавамин» снижался уровень аспартата и повышался – лейцин, при этом не предотвращалось понижение концентрации лизина. В отличие от группы животных, получавшей только этанол, в случае введения «Тавамина» концентрация гистидина и таурина в печени не отличалась от контрольных значений (табл. 2).

Для общей характеристики изменений пула свободных аминокислот нами был применен линейно-дискриминантный анализ. Наиболее значимыми показателями (табл. 4) в плазме крови являлись метионин, фенилаланин и таурин, а в печени – лейцин, серин и лизин. Отсюда, в частности, следует незначительность вклада прямого действия на фонд свободных аминокислот печени экзогенного метионина при его введении на фоне ОЭ ($F = 1,76$). Из проекции реализаций на плоскость двух главных компонент (рисунок) видно, что введение обоих препаратов при алкоголизации сопровождается значительными отклонениями центров опытных групп от контроля (оцениваемыми по расстоянию D^2 -Махаланобиса), а ОЭ сама по себе не вызывает столь выраженных изменений в плазме крови, как введение препаратов на фоне алкоголизации. С другой стороны, значительный сдвиг группы ОЭ относительно контрольной в печени практически полностью нормализовался введением препарата «Тавамин», но не «Метовит».

Сравнивая действие исследуемых композиций в целом, можно сделать вывод, что препарат «Метовит» оказывает более выраженное, чем «Тавамин», влияние на фонд свободных аминокислот печени. В плазме крови введение на фоне алкоголизации как «Тавамина», так и «Метовита» вызы-

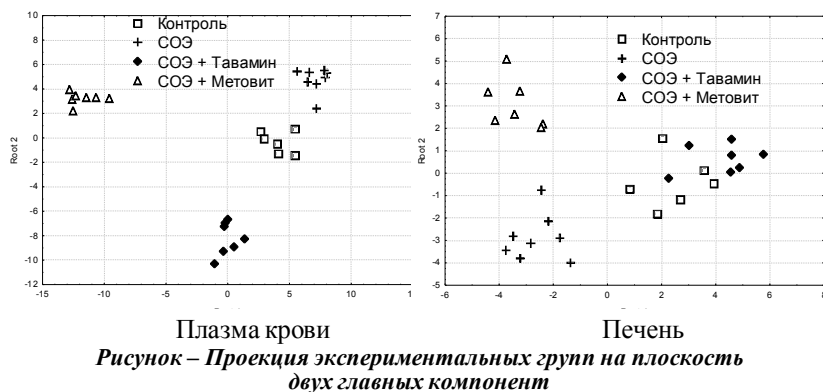


Рисунок – Проекция экспериментальных групп на плоскость двух главных компонент

вает выраженный аминокислотный дисбаланс, что может объясняется ранним сроком регистрации эффектов (1 ч). При этом однонаправленность действия препаратов наблюдалась лишь в отношении концентраций незаменимых аминокислот – треонина, тирозина и лизина. Особенности действия препарата «Метовит» могут быть обусловлены, с одной стороны, активацией метаболических процессов в клетках под действием дополнительно вводимых витаминов (в том числе, активацией энергозависимых реакций превращений аминокислот), а, с другой стороны, наличием в составе препарата метионина, влияющего на процессы метилирования и метаболизм серосодержащих аминокислот и одноуглеродных компонентов. В то же время, «Тавамин» повышает в плазме крови долю незаменимых аминокислот с одновременным обеднением суммарного пула протеиногенных аминокислот (табл. 1), что может объясняться анаболическим действием входящего в состав «Тавамина» лейцина, результатом чего является усиление включения свободных аминокислот в белки. Отдельно следует остановиться на характере взаимодействия АРУЦ и ароматических аминокислот. После отмены этанола в печени крыс появлялись положительные корреляции между уровнями АРУЦ и фенилаланина (но не тирозина) (табл. 3). Введение на фоне алкоголизации препаратов «Тавамин» и «Метовит» нормализовало эти взаимосвязи, что может свидетельствовать о насыщении общей транспортной системы АРУЦ и ароматических аминокислот при ОЭ и снижении ее загруженности при введении препаратов.

Выводы

1. Субхроническая алкоголизация с последующей отменой этанола вызывает повышение концентраций таурина, аланина, метионина в плазме крови и снижает уровень таурина в печени, при этом происходит активация глюконеогенеза и процессов выведения аммиака из периферических тканей, а также понижение токсического индекса Фишера.

2. Введение препарата «Метовит» на фоне алкоголизации вызывает выраженные изменения в аминокислотном пуле печени и плазмы крови, повышая в них долю заменимых аминокислот. Препарат нормализует индекс Фишера при отмене этанола, однако повышает уровень метионина как в плазме крови, так и в печени.

3. Введение препарата «Тавамин» на фоне ал-

коголизации нормализует соотношение концентраций АРУЦ и ароматических аминокислот в печени и повышает его значение в плазме крови, снижает в печени уровни глутамина, треонина, лизина, препятствует повышению концентрации гистидина, а также подавляет синтез серосодержащих соединений.

Литература

1. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Нефёдов Л. И. [и др.] // Новости гепатологии. – 1997. – № 1. – С. 2-9.
2. Вплив вітамінної композиції «Метавіт» на перекисне окислення ліпідів та вміст складових мембран мітохондрій клітин печінки при отруєнні парацетамолом на фоні хронічного алкоголізму / Л. Б. Бондаренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2006. – № 2. – С. 27-33.
3. Дорошенко, Е. М. Эффекты аминокислотных композиций на спектр нейрореактивных аминокислот в мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / Е. М. Дорошенко, Ю. Е. Разводовский, В. Ю. Смирнов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 129-136.
4. Дослідження антиоксидантних і гепатопротекторних властивостей композиції «Метавіт» за умов гострого отруєння ацетамінофеном / А. К. Вороніна [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 1. – С. 15-22.
5. Надинская, М. Ю. Печеночная энцефалопатия / М. Ю. Надинская // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 25-32.
6. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 4-7.
7. Нефёдов, Л. И. Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение) / Л. И. Нефёдов. – Гродно, 1999. – 145 с.
8. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. – Мн.: Наука и техника, 1995. – 280 с.
9. Смирнов, В. Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина на фонд свободных аминокислот печени при хронической алкогольной интоксикации / В. Ю. Смирнов, Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко, А. В. Наумов, В. М. Шейбак // Вестні Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі – 2007, Серыя медыцынскіх навук. – № 3 – С. 62-65.
10. Alcohol, homocystein and tryptophane: what are the relationships? / Yu. E. Razvodovsky [et al.] // Acta Biochem. Pol. – 2006 – Vol. 53, Sup. 1. – P. 204-205.
11. Effect of methionine loading on pulse wave analysis in elderly volunteers / S. R. Hart [et al.] // Postgrad. Med. J. – 2006. – Vol. 82, N. 970 – P. 524-527.
12. Free amino acids in plasma, red blood cells, polymorphonuclear leukocytes, and muscle in normal and uraemic children / A. Canepa [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 413-421.
13. Huxtable, R. J. Physiological action of taurine / R. J. Huxtable // Physiol. Rev. – 1992. – Vol. 72. – P. 101-163.
14. Lubec, C. Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine) / Ed. C. Lubec, J.A. Rosenthal. – N.Y.: Escrom, 1990. – 1196 p.
15. Majchrowicz, E. Animal Models in Alcohol Research / E. Majchrowicz, W.A. Hunt (Ed. K. Eriksson, J. D. Sinclair, K. Kiianmaa). – N.Y.: Acad. Press, 1980. – P. 419-424.
16. Stipanuk, M. H. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine / M. H. Stipanuk // Annu Rev. Nutr. – 2004. – Vol. 24 – P. 539-77.
17. Walsler, M. Metabolism and Clinical Implications of Branched Chain Amino and Keto Acids / Ed. M. Walsler, J. R. Williamson. – N.Y.: Elsevier, 1981. – 465 p.
18. Weinstein, C. L. Multiple forms of rat liver cysteinesulfinate decarboxylase / C. L. Weinstein, O. W. Griffith // J. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 262, N15. – P. 7254-7263.

Таблица 4 – Значения F-критерия включения показателей при прямой пошаговой процедуре дискриминантного анализа (показаны только наиболее значимые)

	Плазма крови		Печень	
	F	вкл/искл	F	вкл/искл
Met	45,6		Leu	8,60
Phe	15,4		Ser	7,78
Tau	11,4		Lys	11,3
Ctn	3,60		Orn	6,43
His	7,26		EA	4,29
Lys	3,57		Phe	4,87
Leu	4,14		α-ABA	3,27
Ile	4,00			
Val	4,33			