

захворювання, і, таким чином, служить мішенню для боротьби з хворобами обміну речовин. Біорізноманіття та загальний склад мікробіому грають вирішальну роль в підтримці нормального гомеостазу в організмі людини. Патологічні стани, якими характеризується метаболічний синдром, супроводжуються змінами в мікробній композиції кишки, порушенням функціонування імунної та нейро-гуморальних систем організму людини. Описані в огляді дані про патофізіологічний вплив мікробіому кишки на розвиток метаболічного синдрому та інсулінорезистентності підтверджені результатами багатьох досліджень, які свідчать про участь мікробіому через модуляцію компонентів сигнального шляху інсуліну, регуляцію кишкових метаболітів, продукування коротколанцюгових жирних кислот, які впливають на зниження рівнів глюкози в крові та покращення чутливості до інсуліну, підвищення окисного метаболізму в білій жировій тканині, печінці і скелетних м'язах та регулювання активності N-оксид триметиламіну, який безпосередньо пов'язаний із розвитком інсулінорезистентності, як тригерного фактору маніфестації метаболічного синдрому. Описана важлива роль трансплантації кишкового мікробіому, який має вагомий вплив на пригнічення хронічного запалення в кишці з активацією сигнального каскаду інсуліну, що дозволяє зробити висновок про його безпосередню участь та вплив різноманітності кишкового мікробіоценозу на патофізіологію розвитку метаболічного синдрому та резистентності до інсуліну.

Мікроорганізми мікробіому кишки, завдяки модуляції каскадних ферментативних реакцій, патофізіологічно впливають на прогресування та/або тяжкість перебігу ускладнень метаболічного синдрому, що служить предметом наукового інтересу на сьогоднішній день.

Ключові слова: мікробіом, дисбіоз, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ожиріння.

INTESTINAL DYSBIOSIS AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE

Hurenko O. O., Drozdovska S. B.

Abstract. Metabolic syndrome is a socially significant disease, the treatment of which still remains ineffective. Metabolic syndrome is a complex of interrelated cardiometabolic risk factors, which include obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. Central obesity and insulin resistance are recognized as triggers in the manifestation of metabolic syndrome, the progression of which disrupts carbohydrate, purine and lipid metabolism. In insulin resistance, the biological response to exogenous and endogenous insulin is pathologically altered. At the molecular level, numerous defects in insulin signaling affect insulin resistance, reduce the number of insulin receptors, kinase receptor activity, phosphorylation of intracellular substrates, affect the translocation and activation of the glucose transporter. Recent data indicate that a qualitative change in the ratio of the normal species composition of intestinal bacteria (dysbiosis) causes metabolic diseases, and thus serves as a target for the fight against metabolic diseases. Biodiversity and the overall composition of the microbiome play a crucial role in maintaining normal homeostasis in the human body. Pathological conditions, which are characterized by metabolic syndrome, are accompanied by changes in the microbial composition of the intestine, dysfunction of the immune and neuro-humoral systems of the human body. The data described in the review on the pathophysiological effect of intestinal microbiome on the development of metabolic syndrome and insulin resistance are confirmed by the results of many studies showing the involvement of microbiome through modulation of insulin signaling components, regulation of intestinal metabolites, production of short-chain fatty acids improving insulin sensitivity, increasing oxidative metabolism in white adipose tissue, liver and skeletal muscle and regulating the activity of N-oxide trimethylamine, which is directly related to the development of insulin resistance as a trigger factor in the manifestation of metabolic syndrome. The important role of intestinal microbiome transplantation is described, which has a significant effect on the suppression of chronic inflammation in the intestine with activation of the insulin signaling cascade, which allows us to conclude about the direct participation and influence of intestinal microbiocenosis diversity on the pathophysiology of metabolic syndrome and insulin resistance.

Microorganisms of the intestinal microbiome, due to the modulation of cascade enzymatic reactions, pathophysiologically affect the progression and / or severity of complications of the metabolic syndrome, which is the subject of scientific interest today.

Key words: microbiome, dysbiosis, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 31.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-264-272

УДК 616. 12-009. 72-088. 224:615. 22:577. 112. 3

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Шумейко О. В., Клименко О. В., Сорокопуд К. Ю., Клименко О. Г.

ФАРМАКОДИНАМІКА АМІНОКИСЛОТ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

gorchakovan@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена стаття виконана за планом наукової тематики кафедри «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротек-

торної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження», № державної реєстрації 0115U004156.

Амінокислоти відіграють надзвичайно важливу роль в організмі, вони є субстратами для синтезу білкових молекул, регулюють та беруть участь у багатьох

біохімічних процесах, забезпечують співвідношення живих організмів з навколишнім середовищем. Порушення метаболізму даних сполук, зокрема як їх дефіцит, так і надлишок, має велике значення у патогенезі різноманітних захворювань. Тому корекція анаболізму та катаболізму амінокислот і їх участь в біохімічних процесах є одним із терапевтичних підходів при лікуванні захворювань серцево-судинної, нервової системи, травного каналу. Амінокислоти є перспективними субстратами для створення лікувальних засобів, які характеризуються як препарати метаболітотропної фармакотерапії з високим профілем фармакологічної безпеки [1].

Амінокислоти в кардіології. Відмічено важлива роль амінокислот як у фізіології нормального серця, так і в патогенезі виникнення серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії. В останні роки зростає зацікавленість до амінокислот з розгалуженими ланцюгами (англ. branched-chain amino acids, BCAA), до яких належать лейцин, ізолейцин і валін. На відміну від певних інших метаболітів, BCAA біотрансформуються не лише в печінці, а й в інших тканинах: міокарді, діафрагмі, нирках та мозку. Це дає підстави припустити, що дані амінокислоти мають особливе значення як біоенергетичний субстрат тобто пального, особливо в умовах хронічної гіпоксії [2]. До того ж є дані про те, що завдяки стимуляції мітохондріального біогенезу BCAA у міокарді та скелетних м'язів покращуються адаптивні властивості еукаріотичних організмів та зростає середня тривалість їх життя [3].

Ключовим ферментом при катаболізмі BCAA є мітохондріальна протеїнфосфатаза (PP2Cm), яка забезпечуватиме фосфорилування та активацію дегідрогеназного комплексу із розгалужених кетокислот (продукт перетворення BCAA під впливом амінотрансферази). В нормі активна експресія PP2Cm у кардіоміоцитах свідчить про високий рівень катаболізму амінокислот з розгалуженими ланцюгами. Проте, за умов серцевої недостатності спостерігається суттєве зниження експресії цього ферменту, що призводить до збільшення кількості вільних BCAA. На перший погляд це має сприятливий ефект, оскільки в умовах гіпоксії вони слугують додатковими нутрієнтами для кардіоміоцитів: стимулюють гіпертрофію останніх та приймають участь у подальших процесах ремоделювання серця.

Однак виявилось, що дефіцит PP2Cm та послаблення розпаду BCAA має не компенсаторний характер, а навпаки, є патогенетичним чинником розвитку хвороби. Постійна активація шляху mTOR разом з супресією кардіопротекторної аутофагії ушкоджених клітин, зміна біоенергетичної активності кардіоміоцитів та порушення регуляції мітохондріальних біохімічних процесів внаслідок утворення вільних радикалів – все це можна розглядати як «побічні ефекти» збільшення кількості BCAA у серці [2].

В клінічній медицині з BCAA застосовують лейцин, який більш відомий в спортивній медицині як засіб для підвищення працездатності з антистресовим властивостям, який попереджає активність катаболічних процесів над анаболічними, посилює енергетичний обмін, нормалізує водний баланс, запобігає процесам розпаду глюкози, сприяє нарощуванню м'язів [3].

Як при серцевій недостатності, так і при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії в поєднанні із порушеннями енергетичного метаболізму, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, структури і функції ендотелію, показників кардіо- та системної гемодинаміки з метою впливу на ці показники в якості препаратів супроводження рекомендують інші амінокислоти.

За останні роки розширився спектр дії амінокислоти L-аргініну при лікуванні серцево-судинної патології та станів, що супроводжуються гіпоксією. Включення препаратів, похідних аргініну, до базової терапії серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому, обструктивних захворювань легень, зменшує симптоматику цих станів, в тому числі прояви гіпоксії, сприяє поліпшенню життя пацієнтів [4-5]. Зважаючи на те, що в патогенезі ішемічної хвороби серця важлива роль приділяється ендотеліальної дисфункції, рекомендують включення в фармакотерапію саме L-аргініну, який є структурним аналогом NO-синтази, що каталізує в ендотеліоцитах синтез оксиду азоту [6]. При артеріальній гіпертензії визначали нестачу аргініну та зменшення продукції NO – ендотелійрелаксуючого фактору судин, що відповідає за розслаблення гладеньких м'язів та є необхідним для пониження артеріального тиску [7]. В механізмі ендотеліопротекторної дії аргініну грає роль активація гуанілатциклази, підвищення рівня цГМФ в ендотелії судин, пониження синтезу протеїнів адгезії VCAM-1, MCP-1 та вазоконстриктору, стимулятора проліферації (ендотеліну-1), а також пригнічення активації адгезії тромбоцитів [8, 9].

Застосування аргініну сприяє відновленню механічної функції серця після його зупинки та ішемії та поліпшує коронарну ендотеліальну відповідь на ацетилхолін. Посилення кардіопротекторної дії L-аргініну спостерігається при його сполученні з L-карнітином у хворих з гострим інфарктом міокарду [10].

Включення L-аргініну в комплексну фармакотерапію серцево-судинних захворювань не тільки підвищує ефективність лікування, а і одночасно позитивно впливає на функцію органів і біохімічні процеси в органах і системах.

Встановлено, що у складі комплексної фармакотерапії артеріальної гіпертензії L-аргінін не виявляє негативний вплив на біохімічні показники, функцію життєво важливих органів та гемодинаміку [11].

Додавання L-аргініну до базисної терапії хворих на ішемічну хворобу серця з метаболічним синдромом супроводжувалося покращенням вегетативної регуляції серцевої діяльності за рахунок збільшення загальної потужності варіабельності серцевого ритму та сприяють нормалізації парасимпатичного балансу [12]. Разом з тим включення L-аргініну до антиангінальної терапії в умовах дестабілізації коронарного кровообігу нормалізувало рівень орнітину, таурину та гліцину в сироватці крові, що вважають важливою компенсаторною реакцією [9]. Останнім часом визначили також, що атеросклероз може бути викликаний нестачею аргініну, можливо через порушення взаємодії між метаболізмом естрогену та L-аргініну [13]. Фармакотерапія L-аргініном при атеросклерозі уповільнює адгезію моноцитів, відновлює функції ендотелію. Його антиатерогенні властивості пояснюють також здатністю інгібувати окиснення ліпопротеїнів

низької щільності, що попереджає атеросклеротичні ураження. Додавання L-аргініну до базисної терапії хворих з ішемічною хворобою серця в більшому ступеню понижує рівень тригліцеридів та підвищує вміст ліпопротеїнів високої щільності ніж проведена стандартна терапія [14].

Пошук нових кардіопротективних сполук, що поліпшують функцію і метаболізм міокарду, проводили також серед похідних глутамінової кислоти, хоча до цього часу вони не увійшли до переліку формулярних препаратів, які рекомендують включати в фармакотерапію серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця. Кислота глутамінова має антиоксидантні та енергозберігаючі властивості. Встановлено, що похідні L-глутамінової кислоти можуть відновлювати скоротливість міокарду в умовах стресу при блокаді синтезу NO. Глутамат як агоніст NMDA-рецепторів сприятиме входу в клітини Ca^{2+} , підвищуватиме активність конструктивних NO-синтаз (eNOS та nNOS) в умовах ушкодження міокарду та зменшення синтезу NO при стресі. NO пригнічує активність ГАМК-трансфераз, відновлює активність ГАМК-трансамінази, що сприяє збереженню активності ГАМК-ергічної системи. В свою чергу, кислота глутамінова приймає участь в трансформації її в ГАМК, посилюючи антистресорний ефект [15].

Фармакотерапія серцево-судинних захворювань передбачає застосування аспарагінатів калію та магнію. Аспарагінова кислота, завдяки включенню її в цикл Кребса, нормалізує зміни співвідношення трикарбонових кислот, бере участь в синтезі АТФ, сприяє надходженню калію і магнію всередину клітини. Тому калій-магнієві солі аспарагінової кислоти призначають при ішемічній хворобі серця, гіпокаліємії, порушенні ритму серцевого ритму [16].

Певну роль в патогенезі та фармакотерапії серцево-судинних захворювань мають сірковміщуючі амінокислоти – цистеїн, метіонін [17]. Цистеїн входить до складу тіолових ферментів, приймає участь в накопиченні глутатіону, синтезі меркаптоетилази, що є складовою коензиму А, який грає важливу роль в обміні білків, жирів та вуглеводів. Метіонін є донором метильних груп, сприяє їх перенесенню на різні субстрати. Він також є джерелом метильних груп креатинфосфату – макроергічної сполуки, що грає роль в перенесенні енергії в м'язах, в тому числі в міокарді. Із цистеїну утворюється таурин, що приймає участь не тільки в метаболізмі міокарду, але інших життєво важливих органів. Відомо, що вживання таурину у складі їжі зменшує ризик серцево-судинних катастроф і смертність від серцево-судинних захворювань [18]. Таурин володіє антиоксидантним, антиагрегантним, гіпоглікемічним, антитоксичним, судинорозширювальним, радіопротекторним впливом, має альфа-адреноблокуючу дію, певну незначну активність стосовно ренін-ангіотензинової, калікреїн-кінінової системи.

Таурин регулює обмін внутріклітинного кальцію, тому що є кальцієвим антагоністом, інгібує апоптоз, а також бере участь в мембраностабілізації, іонній регуляції, осмотичному гомеостазі, впливає на чутливість скоротливих білків до кальцію, регулює активність ферментів, має протективну дію по відношенню до клітин міокарду, відновлює енергетичний обмін, а саме вміст аденозинтрифосфату [19]. В останні часи з'явилися роботи щодо ендотеліопротективних ефек-

тів таурину [20, 21]. Результати досліджень фармакотерапевтичної активності таурину, демонструють перспективність його застосування при серцево-судинних захворюваннях – стабільній стенокардії, постінфарктному кардіосклерозі [22]. Таурин бере участь в обміні жирів, жиророзчинних вітамінів, вуглеводів, регуляції імунної системи і має протизапальну, антиаритмічну, інотропну, хронотропну дію [23]. У хворих з серцевою недостатністю препарат підвищує переносимість фізичного навантаження, поліпшує мікроциркуляцію, понижує ішемію та гіпоксію тканин, функціональний клас серцевої недостатності [24]. Таурин входить до складу препарату Кратал, який рекомендують для застосування при ішемічній хворобі серця, хронічній серцевій недостатності з метою посилення кардіопротекторного впливу фармакотерапії [24]. Кратал може бути призначений в складі моно- або ж комплексної терапії при функціональних розладах серцево-судинної системи, легких формах артеріальної гіпертензії, для забезпечення профілактики аритмії, нападах стенокардії, початкових стадіях атеросклерозу, дистрофічних змінах в міокарді, проявах нейроциркуляторної дистонії [25]. Дані проведених експериментів на щурах, у яких моделювали метаболічний синдром, розширюють спектр застосування Краталу. Встановлено, що Кратал сприяє поліпшенню чутливості до інсуліну та запобігає розвитку оксидативного стресу в мітохондріях кардіоміоцитів завдяки відновленню окисно-відновлювального балансу. Це становить підставу доцільності застосування Краталу в лікуванні серцево-судинної патології за умов метаболічного синдрому [26].

Крім таурину, посеред списку сірковмісних кислот кардіо- та ендотеліопротекторний вплив може мати ацетилцистеїн.

Ацетилцистеїн володіє певною антиоксидантною, антиоксидантною, імуномодулюючою дією, сприяє синтезу глутатіону і оксиду азоту, тому застосовується не тільки при хворобі органів дихальної системи, але також поліпшує функціонування серцево-судинної системи [27 – 29].

Одним з захворювань серцево-судинної системи, що молодіє, є атеросклероз [30]. Відомо, що в патогенезі атеросклерозу, а відтак і ішемічної хвороби серця (ІХС), велике значення мають екзогенні аліментарні чинники [31]. При атеросклерозі за рахунок порушень у ліпідному, вуглеводному, білковому обміні змінені реакції біосинтезу та утилізації амінокислот поряд з порушеннями енергоутворення та інших обмінних процесів. Але якщо холестерин та інші продукти ліпідного обміну як етіологічні фактори цього захворювання вивчені досить детально, роль амінокислот, механізми їх дії та вміст у дієті пацієнтів досліджені не так широко. Наразі наявні дані про залучення деяких специфічних амінокислот у процес формування пінистих клітин – модифікованих макрофагів, що поглинають відкладання ліпідів в інтимі судин і є компонентами атеросклеротичної бляшки [32]. Аналізуючи властивості 20 головних амінокислот, за характером дії на обмін речовин їх можна класифікувати на про- та антиатерогенні [33]. Так встановлено, що гліцин, цистеїн, аланін, лейцин мають антиатерогенний ефект. Вони безпосередньо беруть участь у формуванні пінистих клітин здебільшого завдяки модуляції клітинного метаболізму тригліцеридів: у дослідженні на культиво-

ваних макрофагах J774A. Ці амінокислоти значно (на 24%-38%) знижували вміст тригліцеридів у цих клітинах, а також послаблювали захоплення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), переносників тригліцеридів. На противагу цьому глутамат та глутамін мають проатерогенний ефект: вони сприяли накопиченню ліпідів у макрофагах (на 107% та 129%) [33].

В експерименті у мишей з відсутнім апопротеїном E (apoE-/-) додавання гліцину протягом 40 днів на 19% знизило рівень тригліцеридів у плазмі та перитонеальних макрофагах (ПН), ізольованих у тварини. У той час як додавання глутаміну індукувало утворення вільних радикалів кисню та стимулювало накопичення холестеролу та тригліцеридів (на 48%) у ПН, посилювало захоплення ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ, ЛПДНЩ) [32].

Можливий механізм антиатерогенного ефекту гліцину полягає в активації ним хлорних каналів, що забезпечують гліцин-залежне надходження цих іонів у клітину. Регулюючи внутрішньоклітинну концентрацію хлору, амінокислота знижує накопичення тригліцеридів пінистими клітинами [33].

Дослідження у людських популяціях, на мишах та культивованих макрофагах виявило, що лейцин модифікує ліпідний обмін завдяки посиленню мітохондріального дихання, він здатний пригнічувати акумуляцію жиру тканинами [34].

Якщо антиатерогенний ефект лейцину не підлягає сумніву, то з двома іншими ВСАА – валіном та ізолейцином – не все так однозначно. Дослідження складу периферичної крові хворих з атеросклерозом демонструють взаємозв'язок між цим захворюванням та порушенням метаболізму валіну і ізолейцину. Збільшення рівня цих двох амінокислот у крові дає підстави на підставі лабораторного аналізу ставити діагноз наявності атеросклерозу у пацієнтів [35]. Це зумовлено тим, що в умовах постійної гіпоксії катаболізм ВСАА порушується, тому вони накопичуються як у крові, так і в клітинах [36]. В той же час деякі науковці припускають думку, що підвищення рівня вищезазначених ВСАА у периферичній крові пояснюється скоріше за все діяльністю кишкової мікрофлори, а не харчовими чинниками [37].

Ці дані підтверджують раціональність введення препаратів або додавання до дієти пацієнтів у відповідній кількості лейцину, гліцину та інших антиатерогенних амінокислот з метою подальшого досягнення кардіопротекторного та гіполіпідемічного ефекту. Водночас хворим варто зменшити вживання продуктів або лікарських засобів, що містять проатерогенні амінокислоти глутамат та глутамін. У свою чергу ВСАА можна включити до діагностичних маркерів атеросклерозу. Також звертають увагу на роль амінокислот в патогенезі метаболічного синдрому.

Експериментально доведена роль продуктів обміну ВСАА у розвитку проявів метаболічного синдрому, а саме інсуліно-резистентності, ожиріння та артеріальної гіпертензії. Метаболічний синдром у мишей індукували шляхом годування їх їжею, багатою на жири та ВСАА. Як наслідок у тварин спостерігались постійні фосфориліаційні процеси в шляхах mTOR, JNK та IRS1(ser307), накопичення ацилкарнітину в м'язях [31].

Нещодавно було припущено, що ефекти від ВСАА залежать від метаболічного статусу організму: ана- чи

катаболічного [38]. До того ж виявилось, що кореляція між ВСАА та порушеннями метаболізму при серцево-судинних захворюваннях залежить від віку і більш характерна для молодших осіб, ніж для літніх [39].

Вважається, що таурин, похідний амінокислоти цистеїну, має антиатерогенні властивості, які обумовлені тим, що взаємодія таурину з жирними кислотами впливає на утворення холестерину, понижуює вміст холестерину в крові, підсилює синтез жовчних кислот [37]. Таурин та напівнезамінна амінокислота аргінін можуть бути компонентами стандартної терапії для діабетичних пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями. Результати експериментів на мишах із стрептозотоцин-індукованим діабетом свідчать, що таурин безпосередньо впливає на функціональну активність міокарда, у той час як у комбінації з аргініном він ліквідує порушення ультраструктури кардіоміоцитів, зумовлені гіперглікемією. Це підтверджується ехокардіографічним та електронно мікроскопічним дослідженнями, катетеризацією *in vivo* [32].

Експериментально доведено, що таурин та аргінін мають виражені антиоксидантні властивості, регулюють вміст Ca^{2+} у клітинах серця, тому забезпечують захист кардіоміоцитів від проявів оксидативного стресу, кальцієвих механізмів ушкодження та некрозу [30-35]. До того ж таурин індукує антиапоптотичний білок Bcl-2 і таким чином сприяє збереженню функціонуючих клітин серця [39].

Отже, у хворих із метаболічним синдромом бажано контролювати рівень ВСАА та їх продуктів метаболізму, а діабетичним хворим із серцево-судинними ускладненнями доцільно включати до плану лікування аргінін та таурин.

Амінокислоти в неврології. Встановлена роль амінокислот в патогенезі неврологічних та психічних захворювань, що також стало підставою для призначення амінокислот та їх похідних в неврологічній та психіатричній практиці. Порушення мозкового кровообігу, мозковий інсульт в деяких випадках можуть закінчитися повною або частковою втратою працездатності, що буде потребувати розробки малотоксичних церебропротекторів.

Відомо, що амінокислоти відіграють надзвичайно важливу роль у функціонуванні не тільки центральної, але і периферичної нервової системи: триптофан, тирозин, гістидин та аргінін є попередниками багатьох нейротрансмітерів та нейромедіаторів. Тому як дефіцит, так і надлишок цих речовин призводить до різноманітних неврологічних порушень [38, 39]. Звертають увагу на амінокислоти аргінін, глутамат та гліцин, порушення метаболізму яких грають важливу роль у патогенезі багатьох патологічних станів нервової системи [40]. Глутамат – потужний збуджувальний нейротрансмітер, що виділяється нервовими клітинами мозку. Він передає сигнали між нейронами та в нормальних умовах грає досить важливу роль в процесах навчання та запам'ятовування, зберігає інформацію в мозку.

L-аргінін це надзвичайно важлива амінокислота для нормального функціонування нервової системи мозку: вона не тільки включається у синтезовані поліпептидні ланцюги в нервових клітинах, а є також субстратом для утворення сечовини, креатину, оксиду азоту, глутамінової кислоти, орнітину, проліну та поліамінів. У свою чергу ці метаболіти залучені до

багатьох фізіологічних процесів у ЦНС [41, 42]. Порушення мозкового кровообігу, в тому числі мозковий інсульт, що закінчується повною чи частковою втратою працездатності, потребує розробки нейрометаболічних церебропротекторів. Особливу увагу приділяють гліцину для застосування в якості первинного нейропротектора, який здатний забезпечувати нормальне функціонування NMDA-рецепторів, впливати на гліцинові сайти. Гліцин реалізує нейротропну дію також завдяки енергезуючому та антиоксидантному впливу [43, 44].

Певну увагу у визначенні патогенезу та клініці клініці депресивних станів, мітохондріальної енцефалопатії, хвороби Альцгеймера приділяють L-аргініну, який має нейропротекторну властивість, оскільки оксид азоту (NO), кінцевий продукт метаболізму цієї амінокислоти, забезпечує експресію гіпоксією-індукованого фактору α , тим самим запобігає розвитку некрозу нейронів [40]. У патогенезі депресивних розладів важливу роль відіграють запальні зміни та виражені окисні процеси в організмі хворого. Саме тому порушення катаболізму аргініну, а відтак зменшення продукції NO, призводить до посилення оксидативного стресу та виникнення некротичних змін в мозку пацієнтів, таким чином поглиблюючи депресію [41-43]. Окреме значення серед нервових хвороб останнім часом займає *melas-syndrome* (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*). Після 9-річного клінічного дослідження хворих дітей та дорослих з цим синдромом науковці зробили висновок, що пероральне та внутрішньовенне введення L-аргініну дає хороші результати в усунуванні симптомів цієї патології. Пероральний прийом амінокислоти запобігає розвитку інсультів та зменшує ступінь їх важкості. Внутрішньовенне введення L-аргініну сприяє усунуванню чотирьох основних симптомів захворювання: головних болей, нудоти/блювання, втрати свідомості та порушення зору [44, 45].

Аналізуючи патогенез хвороби Альцгеймера, деякі науковці вважають, що L-аргінін може бути потенційним біомаркером хвороби в осіб старшого віку, оскільки в клінічних випробуваннях у пацієнтів із таким діагнозом плазмовий рівень цієї амінокислоти значно підвищений, що свідчить про значні порушення метаболізму аргініну в ЦНС [46, 47]. Окрім того, на відміну від пацієнтів з хворобою Альцгеймера, особи з хорошою пам'яттю мають нижчі рівні L-аргініну [48, 49].

Також у хворих з нервовими хворобами спостерігається порушення експресії в мозку аргінази [50] та NO-синтази [51] – ферментів, перший забезпечує катаболізм аргініну, другий сприяє його перетворенню в оксид азоту (NO). При експериментальному відтворенні хвороби Альцгеймера на мишах введення тваринам аргінази значно знижувало симптоми захворювання [52].

Отже, при депресивних розладах та MELAS – синдромі має місце дефіцит L-аргініну, усунення якого є метою патогенетичної терапії, спрямованої на підвищення рівня аргініну при цих патологіях. При хворобі Альцгеймера навпаки: порушення катаболізму цієї амінокислоти та накопичення її понад норми зумовлює характерні для патології симптоми. Тому для цього захворювання показана замісна ферментна терапія аргіназою.

При розсіяному склерозі (РС) нейротрансмітер глутамат бере участь в аутоімунній демієлінізації, що лежить в основі розвитку цієї патології

Це підтверджується статистичними дослідженнями рівня даної амінокислоти у цереброспінальній рідині [53], плазмі [54], секреті сльозних залоз [55]: у порівнянні з контрольними групами здорових дорослих осіб у хворих цей показник був набагато вищим. Патогенез уражень при РС пояснюється нейротоксичними ефектами глутамату на олігодендроцити та нейрони в ЦНС. Експериментальні дослідження свідчать, про те що збуджувальні глутамінергічні впливи, опосередковані рецепторами N-метил-D-аспартат (NMDA) та α -аміно-3-гідроксил-5-метил-4-ізоксазолпропіонат (AMPA), викликають також ураження аксонів, що й може визначати характерну симптоматику хвороби [53]. Тому потенціальною мішенню для фармакотерапевтичної корекції розсіяного склерозу вважають препарати, що діють на рецептори глутамату шляхом негативного регулювання рівня активності Ca^{2+} /кальмодулін залежної протеїнкінази II та концентрації кальція, знижуючи ексайтотоксичність [56, 57]. Взагалі глутамат не проникає крізь ГЕБ, проникність ГЕБ збільшується лише при розсіяному склерозі при пошкодженні запаленням ГЕБ. Крім того, ендотеліальні клітини, які формують ГЕБ, експресують глутаміназу і рецептори медіатора глутамату, містять систему Na^{+} -залежних білків-переносників глутамату, тому при РС рівень глутамату може зростати [58]. Сучасні препарати для лікування РС відрізняються за механізмом дії, але всіх їх об'єднує здатність впливати на вивільнення та транспорт глутамату. Серед подібних препаратів виділяють інтерферон-бета, монометилфумарат, фінголімод [59, 60]. Можна застосовувати неконкурентні блокатори NMDA-рецепторів, наприклад, рецеузол, який також попереджає викид глутамату. можна також понизити концентрацію глутамату в крові ін'єкцією аспартамінотрансферази [61]. Тобто терапевтичний вплив лікарських засобів при РС необхідно спрямувати на пониження гіперактивації глутаматергічної системи [62].

Науковцями досліджується роль глутамата в патогенезі та фармакотерапії фронтотемпоральної деменції, вважаючи, що глутамат – це ключовий нейротрансмітер у патогенезі фронтотемпоральної деменції (ФТД). У експериментальних тварин із ФТД можна виявляли селективну гіпофункцію NMDA та AMPA рецепторів у вивчаємих глутаматергічних пірамідальних нейронах, які в нормі скупчені у фронтальній та темпоральній ділянках кори. Інші досліді *in vivo* з використанням неінвазивної транскраніальної магнітної стимуляції свідчать про залучення глутаматергічної системи в розвиток як спорадичної, так і спадкової ФТД [62].

Отже, якщо при РС характерно досить значне підвищення кількості глутамату в мозковій тканині, то при ФТД навпаки має місце його дефіцит. Тому одним із напрямків терапії РС мають бути засоби для регуляції метаболізму глутамату та блокатори рецепторів до нього. В зв'язку з цим, при ФТД лікувальний підхід має бути спрямований саме на усунення дефіциту нейротрансмітера, подібно до дофамінергічної терапії при хворобі Паркінсона та холінергічної при хворобі Альцгеймера.

Амінокислоти в гастроентерології. Не меншу цікавість викликають роботи, в яких розкрито роль амінокислот в патогенезі та фармакотерапії захворювань травного каналу та печінки, що певною мірою стосуються амінокислот із розгалуженими ланцюгами (ВСАА).

ВСАА є не лише субстратами для синтезу білків – вони також беруть участь у регуляції метаболізму різних нутрієнтів. Для пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (хронічний та алкогольний гепатити, первинний біліарний та криптогенний цироз) характерний дефіцит ВСАА. Саме у цих хворих і спостерігаються різноманітні метаболічні порушення. Значне зниження концентрації ВСАА вважають діагностичним маркером цирозу та критерієм важкості ураження печінки. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є важким наслідком цирозу і зумовлена токсичним впливом жовчних кислот на нейрони і, як наслідок, розвитком печінкової коми. Важливо те, що ПЕ у м'якій формі характерна для майже 80% пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, значно впливаючи на рівень їхнього життя. Вагомим фактором у розвитку дефіциту ВСАА є гіперамоніємія. Окрім циклу сечовини у печінці, амоній також детоксифікується у скелетних м'язах за участі ВСАА. Таким чином, призначення цих амінокислот – потенційна терапевтична стратегія для усунення симптомів ПЕ [63]. Ці дані підтверджуються рандомізованими клінічними випробуваннями [64].

Беручи до уваги, що цироз є передраковим станом, треба зазначити, що амінокислотний дисбаланс – це значний фактор ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у хворих з циротичними змінами в печінці. Дослідження свідчать, що введення ВСАА знижує ризик ГЦК та подовжує тривалість життя у зазначених пацієнтів [63]. Це пояснюється тим, що ВСАА не тільки сприяють детоксикації та ліквідації гіперамоніємії, а й запобігають проліферації пухлинних клітин шляхом індукції апоптозу [64]. Також вони стимулюють виділення ростових факторів, посилюють регенерацію гепатоцитів, збільшують кількість паренхіматозних клітин.

До того ж ВСАА підвищують імунітет у хворих із цирозом: покращують фагоцитарну функцію нейтрофілів, а також впливають на проліферацію лімфоцитів та запобігають необоротному ушкодженню дендритних клітин, які виділяють інтерлейкін-12 – потужний активатор природних кілерів. Імуностимулюючий ефект цих амінокислот особливо важливий через те, що однією з найбільш частих причин смерті пацієнтів із цирозом вважають бактеріальні (часто опортуністичні) інфекції. Саме тому призначення ВСАА (як лікарських засобів у формі гранул або у вигляді збагачених ними продуктів) є патогенетично доцільним, оскільки запобігає розвитку печінкової недостатності та інфекційних захворювань у пацієнтів з цирозом [65]. І навпаки, у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та ожирінням спостерігається збільшення концентрації ВСАА (зокрема ізолейцину та валіну) у плазмі крові. Науковці вважають, що надлишок ВСАА може бути наслідком високої інсулінорезистентності у цих хворих та посиленням розпадом білків [61].

Отже, у патогенезі захворювань печінки можливі як дефіцит, так і надлишок ВСАА. Беручи це до уваги, можна корегувати амінокислотний обмін у таких пацієнтів [66, 67].

З ВСАА при захворюваннях печінки останнім часом особливу увагу привертає лейцин, тому що при цих хворобах порушується білковий обмін, процеси дезамінування, переамінування амінокислот, падає вміст лейцину, що може виводитися з сечею та еякулятом [68]. Значна втрата лейцину спостерігається також при хворобах нирок, проведенні поліхіміотерапії, що потребує призначення лейцину у формі біологічної домішки. У лейцин-енкефаліну також є гепатопротекторна дія, але більш виражений нефро- та нейропротекторний вплив [69].

Сірковмісні амінокислоти також мають гепатопротекторний ефект. Таурин входить до складу таурохолевої, тауродезоксихолевої кислоти, підвищує рівень синтезу жирних кислот, гліколіз, глюконеогенез, має антиоксидантну дію. При неалкогольному ураженні печінки таурин нормалізує активність трансфераз, метаболітів NO. Гепатопротекторний вплив таурину зв'язують також з його активуючою дією на синтез білків, окисні форми нікотинамідних коферментів, зменшенням вмісту білірубину [70].

Біохімічно активними групами метіоніну, що мають значний гепатопротекторний вплив, вважають СН₃-групи, які приймають участь в реакціях трансметилування. В організмі під впливом АТФ утворюється аденозилметіонін, що є активним при хворобах печінки за рахунок реакцій транссульфування. S-аденозилметіонін забезпечує синтез і метаболізм глутатіону і таурину, які беруть участь в кон'югації жирних кислот і детоксикації ендо- та екзогеніотиків. Крім того, в таких реакціях як пропілірування синтезуються поліаміни, які грають важливу роль в формуванні структури рибосом і процесах регенерації. Велике значення має вплив препарату на співвідношення про- та протизапальних цитокінів. Вищезазначені механізми пояснюють гепатопротекторний вплив S-аденозилметіоніну [71].

Потенційним гепатопротектором вважають похідне глутамінової кислоти та аргініну-глутаргін. Препарат сприяє виведенню з організму аміаку, що пояснює антитоксичний вплив, адже препарат є ефективним при наявності печінкового холестазу [71].

Висновки. В представленому огляді проаналізовані літературні дані щодо ролі амінокислот в метаболічних процесах в органах і тканинах та при патологічних станах життєво-важливих органів при хворобах серцево-судинної, нервової систем, травного каналу, особливо печінки. Більш широкомасштабні дослідження проведені для препаратів аргініну, сірковмісних амінокислот, глутамату, гліцину, тих, що входять в групу ВСАА. Включення препаратів амінокислот в комплексну фармакотерапію захворювань серцево-судинної, нервової системи, печінки дозволить модернізувати схеми лікування, дасть можливість визначити нові патобіохімічні мішені впливу, маркери захворювання, що в свою чергу підвищить ефективність та сприятиме безпечності лікарської допомоги.

Перспективи подальших досліджень. Отримані нами результати обумовлюють актуальність подальших досліджень, присвячених вивченню фармакології амінокислот при введенні в протоколи лікування патології бронхолегеневої системи, при патології в травматології та ортопедії, акушерстві та гінекології, в період реабілітації при вірусних та бактеріальних інфекціях.

Література

1. Chekman IS, Syirovaya AO, Novikov IV, Makarov VA, Andreev SV, Shapoval LG. Aminokisloty – nanorazmernyye molekuly: kliniko-laboratornyye issledovaniya. Harkov: FOP Tomenko YU.I.; 2014. 15 s. [in Russian]
2. Huang Y, Zhou M, Sun H, Wang Y. Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit? *Cardiovascular research*. 2011;90(2):220-3.
3. Syirovaya AO, Shapoval LG, Makarov VA, Petunina VN, Grabovetskaya ER. Aminokisloty glazami himikov, farmatsevtov, biologov: v 2-h tomah. T. 2-H.: Schedra sadiba plus; 2015. 280 s. [in Russian]
4. D'Antona G, Ragni M, Cardile A, Tedesco L, Dossena M, Bruttini F. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell metabolism*. 2010;12(4):362-72.
5. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO, Kulynych OO, Lisova OO. Klinichna efektyvnist zastosuvannya L-argininu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia ta metabolichnyi syndrom. *Semeinaia medytsyna*. 2019;2(83):59-65. [in Ukrainian]
6. Zhdan VM, Khaimenova HS, Babanina Mlu, Katerynchuk OI, Volchenko HV. Vyznachennia efektyvnosti terapii ishemichnoi khvoroby sertsia. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2019;119(3):27-30. [in Ukrainian]
7. Sokolova LK, Pushkarov VM, Tronko M. L-arginin u normi ta patolohii. *Endokrynolohiia*. 2019;24(4):373-85. [in Ukrainian]
8. Neal N, Meininger CJ, Keddy D. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J. Nutr*. 2016;136(12):2587-2593. doi:10.3945/jn.116.234740.
9. Zavalska HV, Bohdan YY. Vplyv antyoksydantnoi terapii ta L-argininu na spektr zamisnykh aminokyslot v syrovattsi krovi khvorykh na nestabilnu stenokardiiu. *Likarska sprava*. 2019;1(2):63-4. [in Ukrainian]
10. Shumakov VO, Tereshchenko NM, Voloshyna OV, Tereshkovych LP, Malynovska IE. Efektyvnist kombinovanoho preparatu L-argininu ta L-karnitynu v terapii patsientiv z hostryim infarktom miokarda. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2019;5:63-6. [in Ukrainian]
11. Nikitin DS. L-arginin v sostave standartnoy farmakoterapii gipertonicheskoy bolezni, komorbidnoy rasstroystvom adaptatsii, bezopasnosti dlitel'nogo lecheniya. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsyny*. 2019;22(5):79-94. [in Russian]
12. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO, Kulynych TO, Lisova OO. Klinichna efektyvnist zastosuvannya L-argininu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia ta metabolichnyi syndrom. *Simeina medytsyna*. 2019;2(82):59-65. [in Ukrainian]
13. Sudar-Milovanovic E, Obradovic M, Jovanovic A, Zarie B, Zafirovic S, Panic A. Benefits of L-arginine on cardiovascular system. *Mini Rev. Med. Chem*. 2015;6(2):94-103.
14. Treschinskaya MA. Antyedyzhingovyy efekt L-arginina. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2012;3(42):50-4. [in Russian]
15. Tyurenkov IN, Perfilov VN, Sadikova IV, Berestovitskaya VM, Vasileva OS. Vliyanie novogo proizvodnogo glutaminovoy kisloty na pokazateli sokratimosti mlokarda stressovannykh zhivotnykh v usloviyah blokady sinteza oksida azota. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsyny*. 2016;159(3): 366-8. [in Russian]
16. Spasov AA, Kosolapov VA. Primenenie L-asparaginata i kombinatsii soley magniya s vitaminom V6 v meditsine. *Rossiyskiy med. zhurnal*. 2017;23(2):89-95. [in Russian]
17. Bohdan TV, Dobrovol'ska IYu, LAVOR YaM, Morhun IL, Cherednichenko YuV, Yakovenko AYU. Rol sirkovmisnykh aminokyslot ta yikhnikh pokhidnykh u patohenezi ateroskleroza. *Therapia*. 2017;2(117):44-5. [in Ukrainian]
18. Nechaeva GI, Druk IV, Ryapolova EA. Effektivnost i perenosimost taurina u patsientov s saharnym diabetom 2-go tipa i diastolicheskoy disfunktsiei levogo zheludochka. *Poliklinika*. 2015;1:58-62. [in Russian]
19. Schaffer SW, Shimada-Takamura K, Jong CJ. Impaired energy metabolism of the taurine deficient heart. *Amino Acids*. 2016;48(2): 549-558.
20. Antsiferov MB. Rol taurina i ego defitsita v organizme cheloveka i zhivotnykh. *Farmateka*. 2012;16:60-78. [in Russian]
21. Statsenko ME, Turkina SV, Shilina NN, Vinnikova AA. Endotelioprotektorn svoystva taurina u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu i saharnym diabetom 2 tipa. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(2):38-44. [in Russian]
22. Vasileva IS, Rezvin VV. Izuchenie vliyaniya taurina na klinicheskoe techenie stenokardii napryazheniya u patsientov s postinfarktynim kardiosklerozom. *Ros. kardiolog. zhurnal*. 2018.4(156):82-8. [in Russian]
23. Kim C, Cha YN. Taurine chloramines produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. *Amino Acids*. 2014;46(1):89-100.
24. Kuznetsova SM, Krasnochenko ID. Rol taurina i ego defitsita v patogeneze serdechno-sosudistyykh zbolevaniy i diabetu. *Zhurnal nevrologii im. B. M. Mankovskogo*. 2018;6(2):27-32. [in Russian]
25. Zviahina TS. Vplyv taurynovmisnogo preparatu "kratal" na rozvytok metabolichnogo syndromu, indukovanoho vysokoiu zhyrovoiu diietoiu. *Problemy endokrynnoi patolohii*. 2013;2:61-73. [in Ukrainian]
26. Horbenko NI, Zviahina TS, Borikov OYu, Shalaima AS. Vplyv taurynovmisnogo preparatu Kratal na oksydatyvnyi status mitokhondrii sertsia shchuriv iz metabolichnym syndromom. *Endokrynolohiia*. 2015;20(3): 594-8. [in Ukrainian]
27. Beketova GV, Soldatova OV. Atsetiltsistein:sovremennyye vozmozhnosti primeneniya v praktike pedlatra i semeynogo vracha. *Sovremennaya pediatriya*. 2018;7(95):69-76. [in Russian]
28. Effin D, Jallouli M, Annali A, Gharbi N, Elfarra S, Laszlam MM. A mineview on N-acetylcysteine. An old drug with new approaches. *Life Sci*. 2016;151:359-61.
29. Salamon S, Kramar B, Marolt TP, Poljsak B, Milisav I. Medical and Dietary uses of N- acetylcysteine. *Antioxidant*. 2019;8(5):111-3.
30. Bohdan TV, Dobrovol'ska IYu, LAVOR YaM, Morhun IL, Cherednichenko YuV, Yakovenko AYU. Rol sirkovmisnykh aminokyslot ta yikh amidiv v patohenezi ateroskleroza. *Vrachebnoe delo*. 2018;7:12-16. [in Ukrainian]
31. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234:320-8.
32. Rom O, Grajeda-Iglesias C, Najjar M. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):320-38.
33. Rom O, Aviram M. It is not just lipids: proatherogenic vs. antiatherogenic roles for amino acids in macrophage foam cell formation. *Current opinion in lipidology*. 2017;28(1):85-7.
34. Zhao Y, Dai XY, Zhou Z, Zhao GX, Wang X, Xu MJ. Leucine supplementation via drinking water reduces atherosclerotic lesions in apoE null mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37:196-203.
35. Shah SH, Bain JR, Moehlbauer MJ, Stevens RD, Crosslin DR, Haynes C. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3: 207-14.
36. Gannon NP, Schnuck JK, Vaughan RA. BCAA metabolism and insulin sensitivity—Dysregulated by metabolic status? – *Mol Nutr Food Res*. 2018;62: e1700756.
37. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016;535:376-80.
38. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9:311-26.
39. Bifari F, Nisoli E. Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view. *Br J Pharmacol*. 2017;174:1366-77.
40. Sun L, Hu C, Yang R. Association of circulating branched-chain amino acids with cardiometabolic traits differs between adults and the oldest-old. *Oncotarget*. 2017;8:8882-93.
41. Paramjit S, Tappia PS, Thiliveris J, Xu YJ, Aroutiounova N, Dhalla NS. Effects of amino acid supplementation on myocardial cell damage and cardiac function in diabetes. *Exp.Clin.Cardiolog*. 2011;16(3):e17-e22.
42. Ito T, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino acids*. 2012;42(5): 1529-39

43. Rizzo AM, Berselli P, Zava S. Endogenous antioxidant sandradical scavengers. *Adv Exp Med Biol.* 2011;698:52–67.
44. Kucherenko L, Belenichev I, Mazur I, Khromylova O, Parniuk N. Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazolone on energy metabolism parameters in brain conditions of experimental cerebral ischemia. *J Fac Pharm Ankara* 2018;42(1):14-21.
45. Khromylova OV. Shchodo poiednannia hlitsynu ta tiotriazolinu v odnii likarskii formi. Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky i praktyky. 2019;12(2):181-3. [in Ukrainian]
46. Ali-Sisto T, Tolmunen T, Viinamaki H. Global arginine bioavailability ratio is decreased in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders.* 2018;229:145-51.
47. Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol.* 2018;265(12):2861-74.
48. Chia NI, Lin CN, Huang CC, Huang KL, Lin KJ, Yen TC, Kuo HC. A metabolic approach to identifying biomarkers in blood of Alzheimer's disease. *Annals of clinical and translational neurology.* 2019;6(3):537-45.
49. Mapstone M, Lin F, Nalls MA. What success can teach us about failure: the plasma metabolome of older adults with superior memory and lessons for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging.* 2017;51:148-55.
50. Colton CA, Mott RT, Sharpe H, Xu Q, Van Nostrand WE, Vitek MP. Expression profiles for macrophage alternative activation genes in AD and in mouse models of AD. *J Neuroinflammation.* 2006;3:1–12.
51. Liu P, Fleete MS, Jing Y. Altered arginine metabolism in Alzheimer's disease brains. *Neurobiology of aging.* 2014;35(9):1992-2003.
52. Kan MJ, Lee JE, Wilson JG. Arginine deprivation and immune suppression in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2015;35:5969–82.
53. Sarchielli P, Greco L, Floridi A, Gallai V. Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.* 2003;60: 1082–88.
54. Al Gawwam G, Sharquie IK. Serum glutamate is a predictor for the diagnosis of multiple sclerosis. 2017;2017:ID9320802.
55. Cicalini I, Rossi C, Piragostino D, Agnifili L. Integrated lipidomics and metabolomics analysis of tears in multiple sclerosis: an insight into diagnostic potential of lacrimal fluid. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1265-70.
56. Benussi A, Alberici A, Buratti E. Toward a glutamate hypothesis of frontotemporal dementia. *Frontiers in neuroscience.* 2019;13:304-9.
57. Levite M. Glutamate, T cells and multiple sclerosis. *Journ. Neurol. Transm. (Vienna).* 2017;124(7):775-798.
58. Macrez R, Syys P.K, Vivien D, Lipton SA, Docagne F. Mechanisms of glutamate toxicity un multiple sclerosis: biomarkers and therapeutic opportunities. *Lancet.* 2016;15(10):1089-102.
59. Landi D, Vollaro S, Penegrini G, Vulas D, Ghazaryan A, Falato E, et al. Oral fingolimod reduces glutamate-mediated cortical excitability in xing remitting multiple sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 125:165-169.
60. Luchtman D, Gollan R, Tllwardt E, Birkeestock J. In vivo and in vitro effects of multiple sclerosis immunomodulatory therapeutics on glutamatergic excitotoxicity. *J. Neurochem.* 2016;136:971-980.
61. Li Y, Hai X, Qi Q, Wang L, Yang S, Zhang Y. Scavenging of blood glutamate for enhancing brain to blood glutamate efflux. *Mol. Mrd. Rep.* 2014; 9:305-10.
62. Kuzmina UM, Zaynullina LF, Vahigov VA, Bahtiyarova BZ, Vahatova YuV. Rol glutamata v patogeneze zasseyanogo skleroza. *Zhurnal nevrologii im. S. S. Korsakova.* 2019;19(8):160-187. [in Russian]
63. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome inpatients with liver cirrhosis. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(5):580-8.
64. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5): CD001939. doi: 10.1002/14651858.CD001939.pub4.
65. Kawaguchi T, Shiraishi K, Furnillo T. Branched-chain amino acids prevent the patocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1012–18.
66. Hagiwara A, Nishiyama M, Ishizaki S. Branched-chain amino acids prevent insulin-induced hepatic tumor cell proliferation by inducing apoptosis through mTORC1 and mTORC2-dependent mechanisms. *Journ. Cell Physiol.* 2012;227: 2097–105.
67. Gaggini M, Carli F, Rosso C. Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology.* 2018;67(1):145-58.
68. Batyrevich AV, Rakevich MV. Vyivavlenie narusheniy funktsii pecheni na osnovanii morfologicheskogo issledovaniya eyakulyata. *Laborator. diagnostika. Vostochnaya Evropa.* 2017;6(1):130-2. [in Russian]
69. Kukovska II. Zminy funktsionalnogo stanu nryok u shchuriv pid vplyvom syntetychnoho analohu leikyn-enkefalinu dalarhinu pry znyzhenni aktyvnosti renin-anhiotenzyn-aldosteronovoi systemy. *Bukovynskiy med. zhurnal.* 2012; 16(3):146-8. [in Ukrainian]
70. Danchenko OP, Pentiuik OO. Otsinka protektoinoi dii trymetazydynu, tiotriazolinu, taurynu ta ubikhinonu na indukovanu symvastatynom mio- ta hepatotoksychnist u shchuriv z hiperkholesternemiieiu. *Sovremen. problemy toksykoholy.* 2008;13:61-7. [in Ukrainian]
71. Chistik T. Mesto S-adenozilmetionina (Geptral) v lechenii nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni. *Gastroenterologiya.* 2018;154(1):82-6. [in Russian]
72. Kalko KO, Drohovor SM, Kairo OO, Pozdniakova AYU. Tsykadni osoblyvosti antyoksydantnykh ta membranoprotektoynykh vlastyvost. hlutarhinu v umovakh hostroho determinovanoho paratsetamolovoho hepatytu. *Klinichna farmatsiia.* 2017;21(2):46-51. [in Ukrainian]

ФАРМАКОДИНАМІКА АМІНОКИСЛОТ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Клименко О. В., Шумейко О. В., Сорокопуд К. Ю., Клименко О. Г.

Резюме. В оглядовій статті показано значення амінокислот в реалізації функції і метаболізму життєво важливих органів серцево-судинної, нервової системи, травного каналу в нормі і при патології, розкриті особливості фармакодинаміки лейцину, L-аргініну, глутамінової кислоти, глутамату, цистеїну, таурину, ацетилцистеїну, метіоніну, гліцину та їх похідних.

Амінокислоти відіграють важливу роль в організмах. Вони є субстратами для синтезу білка, регулюють і відбуваються в біохімічних процесах. У кардіології амінокислоти проявляють важливе значення у функціях та метаболізмі серцево-судинної системи в нормі та патології. Останні роки вчених цікавили амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, такі як лейцин, ізолеїцин, валін. Встановлено, що ці амінокислоти беруть участь як біоенергетичне паливо при хронічній гіпоксії, мають місце в біогенній стимуляції мітохондрій, мають адаптаційну функцію.

Лейцин використовується в клінічній практиці та спортивній медицині для підвищення працездатності та реалізації антистресових властивостей. Він також має певний антиатерогенний вплив. L-аргінін застосовується в кардіології для серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, кардіосклерозу, лікування артеріальної гіпертензії як з'єднання комплексної фармакотерапії. L-аргінін є структурним компонентом NO-синтази, що каталізує синтез NO при ендотеліальній дисфункції. Це сприяє нормалізації внутрішньоклітинного метаболізму, збільшує вміст таурину, орнітину, гліцину в сироватці крові, що можна розглядати як компенсаторну, захисну реакцію при ішемії міокарда. L-аргінін має антиатерогенні властивості ще й тому, що пригнічує окислення ліпопротеїдів низької щільності. L-глутамінова кислота володіє антиоксидантно-антистресовою

активністю, яка підвищує скоротливість міокарда. Аспарагінат калію та магнію забезпечують енергетичний метаболізм, рівень калію, магнію та має антиангінальні, антиаритмічні властивості. Амінокислоти, що містять сірку, відіграють важливу роль у кардіології. Цистеїн є компонентом ферментів тіолу. Ацетилцистеїн має відхаркувальну, кардіопротекторну, а також антитоксичну дію. Цистеїн перетворюється на таурин. Таурин розширює судини, має антиоксидантну, антиагрегатну, гіпоглікемічну, антиоксидантну радіопротекторну дію, може підвищувати скоротливість міокарда. Таурин є компонентом ліків. Кратал, який призначають для лікування серцево-судинних патологій та лікування метаболічного синдрому. Гліцин має антиатеросклеротичний вплив, оскільки сприяє надходженню хлорид-іонів у клітини, що призводить до низького вмісту тригліцеридів. У неврології та психіатрії амінокислоти використовуються в комплексній фармакотерапії. Гліцин був першим церебропротектором, який реалізує нейротрофічний ефект, впливаючи на прооксидант-антиоксидант та енергетичний метаболізм. Гіперактивація глутаматергічної системи відіграє важливу роль у патофізіології розсіяного склерозу. Препарати для лікування цього захворювання регулюють діяльність глутаматергічної системи. L-аргінін включений у лікування неврологічних та психічних захворювань, оскільки це сприяє нормальним функціям кори. L-аргінін призначають при депресивному стані, лікуванні мітохондріальної енцефалопатії. На відміну від хвороби Альцгеймера, рівень L-аргінину підвищений, тому в цьому випадку необхідно призначати препарати, що знижують рівень L-аргінину. Амінокислоти можуть застосовуватися при гастроентерологічних захворюваннях, особливо при гепатиті та цирозі. При неалкогольній хворобі печінки лейцин має гепато-, нейро-, нефропротекторну дію. Сірковмісні амінокислоти (таурин, N-аденозилметионін) мають гепатопротекторну дію при неалкогольному печінковому гепатиті. Глютаргін (L-аргінін + acidum glutaminicum) має антиоксидантну гепатопротекторну дію, ефективний при гепатиті при внутрішньопечінковому холестази.

Доведена доцільність включення препаратів амінокислот та їх похідних до фармакотерапії захворювань серцево-судинної, нервової системи, травного каналу для підвищення ефективності та безпечності лікування. Тому літературні джерела показали, що амінокислоти можуть бути важливими та необхідними компонентами фармакотерапії в кардіології, неврології та гастроентерології.

Ключові слова: амінокислоти, фармакологія, серцево-судинні, нервові, гастроентерологічні захворювання.

PHARMACODYNAMICS OF AMINOACIDS

Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Klymenko O. V., Shumeiko O. V., Sorocopud K. Ju., Klymenko O. G.

Abstract. Aminoacids play important role in organisms. They are substrates for protein synthesis, regulate and take place in biochemical processes. In cardiology aminoacids have important significance in functions and metabolism of cardio-vascular system in norm and pathology. Last years the scientists have been interested in the aminoacids with branch chain such as leucine, isoleucine, and valine. It has been found that these aminoacids have participate meaning as bioenergetic fuel in chronic hypoxia, take place in mitochondrial biogenic stimulation, have adaptive function. Leucine is used in clinical practice and sport medicine to increase capacity for work and to realize antistress properties. It has antiatherogenic influence also. L-arginine is used in cardiology for cardiac insufficiency, ischemic heart disease, cardiosclerosis, arterial hypertension treatment as compound of complex pharmacotherapy. L-arginine is a structural component of NO synthase catalizing NO synthesis in endothelial dysfunction. It promotes the normalization of intracellular metabolism, increases the content of taurine, ornitine, glycine in the serum that can be considered as compensatory, protective reaction in myocardial ischemia. L-arginin has antiatherogenic properties also because it inhibits the oxidation of low density lipoproteins. L-glutaminic acid has antioxidant-antistressive activity, increases the contractility of myocardium. The potassium and magnesium asparaginate supplies energetic metabolism, level of potassium, magnesium, has antianginal, antiarrhythmic properties. Sulfur-containing aminoacids play the important role in cardiology. Cystein is a component of the thiol enzymes. Acetylcystein has expectorant, cardioprotective antitoxic action. Cystein is transformed into taurine. Taurine dilates the vessels, has antioxidant, antiaggregate, hypoglycemic, antitoxic radioprotective influence, may increase contractility of myocardium. Taurine is a component of the medicine Cratal that is prescribed for cardiovascular pathology and metabolite syndrome treatment. Glycine has antiatherosclerotic influence because it promotes chloride ions entrance into the cells leading to the triglyceride content low. In neurology and psychiatry, the amino acids are used in the complex pharmacotherapy. Glycine was the first cerebroprotector, realizes neurotrophic effect by influence on prooxidant-antioxidant and energy metabolism. The hyperactivation of glutamatergic system plays important role in the pathophysiology of multiple sclerosis. The drugs for this disease treatment regulate the activity of glutamatergic system. L-arginine is included in neurological and psychiatric diseases treatment, because it furthers normal cortex functions. L-arginine is prescribed for depressive status, mitochondrial encephalopathy treatment. Contrary in Alzheimer disease the level of L-arginine is increased that's why in this case it is necessary to prescribe drugs decreasing L-arginine level. The aminoacids may be used in gastroenterological diseases especially in hepatitis and cirrhosis. In non-alcohol disease of liver leucine has hepato, neuro, and also nephroprotective action. Sulfur-containing aminoacids such as: taurine, N-adenosylmethionine possesses hepatoprotective action in nonalcohol liver hepatitis. Glutargine (L-arginine+acidum glutaminicum) has antioxidant hepatoprotective action, it is effective in hepatite with intrahepatic cholestasis.

Therefore, the literary sources have shown that aminoacids may be important and necessary components of pharmacotherapy in cardiology, neurology and gastroenterology.

Key words: aminoacids, pharmacology, cardio-vascular, neurological, gastroenterological diseases.

*Рецензент – доц. Луценко Р. В.
Стаття надійшла 19.12.2020 року*