

9. Metalloproteinases and hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review/ G. F. Serraino [et al.] // *Biomolecules* . –2023. –Vol. 13, iss.4. – P. 1-15.
10. Nishito, Y. Absorption Mechanisms of Iron, Copper, and Zinc: An Overview/ Y. Nishito, T. Kambe // *J.Nutr.Sci.Vitaminol.* –2018. – Vol. 64, iss. 1. – P. 1-7.
11. The molecular mechanisms of defective copper metabolism in diabetic cardiomyopathy / X. Cui [et al.] // *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2022. – Vol. 2022 . – P.1-16.
12. Trace elements in diabetic cardiomyopathy: An electrophysiological overview / N. Ozturk, Y. Olgar, S. Ozdemir // *World J.Diabetes* . – 2013. – Vol. 4, iss. 4. – P. 92-100.
13. Yan, Hua-Jing. Cuproptosis, the novel therapeutic mechanism for heart failure: a narrative review / Hua-Jing Yan, Yi-Tao Xue, Yang Liu // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2022. –Vol. 12, №5. – P. 681-707.
14. Yan L. An emerging role of defective copper metabolism in heart disease / Yan Liu, Ji Miao // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 700. – P. 2-21.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПОЗИЦИИ L- ГЛУТАМИНА, L-АРГИНИНА, ЦИНКА И МАГНИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Бадун Е.Г., Шуриберко А.В., Разводовский Ю.Е.

*ГП «Институт биохимии биологически активных соединений
НАН Беларуси», Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Метаболическая коррекция последствий хронической алкогольной интоксикации является важной составляющей терапевтического процесса. В настоящее время особое внимание уделяется поиску средств с потенциальной антиалкогольной активностью среди биологически активных веществ и естественных метаболитов (аминокислоты, жирные кислоты, витамины, комплексы макро- и микроэлементов) [5]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о целесообразности использования комплексов аминокислот с микроэлементами в качестве препаратов метаболической коррекции последствий алкогольной интоксикации [3]. Актуальной задачей дальнейших исследований является разработка препаратов на основе аминокислот и микроэлементов, обладающих способностью корригировать кардиотоксические эффекты алкогольной интоксикации.

Целью работы является обобщение и систематизирование данных о композиции L- глутамина, L-аргинина, ионов цинка и магния, механизмах защитного действия, а также обоснование использования композиции в качестве корригирующей терапии при алкогольном поражении сердца.

Материалы и методы. Проведен анализ 20 литературных источников, посвященных экспериментальному и клиническому исследованию L- глутамина, L-аргинина, сульфата цинка и сульфата магния, 15 из которых содержатся в библиографической базе данных научной медицинской информации PubMed.

Основная часть. Аминокислотный и биоэлементный дисбаланс, сопутствующий алкогольной интоксикации, обусловлен недостаточным поступлением с пищей, ухудшением всасывания, а также чрезмерным выведением. Актуальной задачей является разработка и исследование композиций аминокислот с макро- и микроэлементами, предназначенных для коррекции последствий алкогольной интоксикации. Алкогольная интоксикация сопровождается нарушением гомеостаза глутамина, аргинина, цинка и магния. Применение композиции L- глутамина, L-аргинина, сульфата цинка и сульфата магния на фоне алкогольной интоксикации предупреждает развитие окислительного стресса и восстанавливает минеральный гомеостаз в крови и сердце.

L-Глутамин является наиболее распространенной и универсальной аминокислотой в организме, имеет фундаментальное значение для промежуточного метаболизма и обмена азота. Глутамин играет важную роль в функционировании сердца и в качестве источника энергии. При остром инфаркте миокарда способен регулировать метаболизм эндотелиального оксида азота в сердце и как следствие улучшить функцию сердца. Также сообщалось, что L-глутамин оказывает защитное действие, основанное на активации системы антиоксидантной защиты миокарда, от окислительного стресса, повреждения белков, ДНК и липидов [18].

Хронические и/или чрезмерные изменения окислительно-восстановительного баланса играют важную роль при таких заболеваниях как рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, сепсис и общие инфекции. При вирусных инфекциях, происходит изменение внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса, и все клеточные компартменты становятся уязвимыми для окислительного стресса [7]. При этом глутамин становится более важным в определении прогноза здоровья/восстановления, поскольку низкая доступность глутамина приводит к низкой антиоксидантной защите через путь глутамин-глутатион. В экспериментальных исследованиях выявлено, что при высоком катаболизме низкая концентрация глутамина в плазме является независимым фактором риска смертности [12].

Употребление этанола значительно нарушает всасывание глутамина [10]. Исследования продемонстрировали значительно более низкие уровни глутамина у активно пьющих. Нарушение метаболитных глутаматных рецепторов при воздействии этанола, может вызвать развитие алкогольной зависимости. Синтез эндогенного глутамина не обеспечивает потребности организма при таких состояниях как инфекции, операции, продолжительные и интенсивные физические нагрузки, алкогольные интоксикации [9].

L-Аргинин является условно незаменимой аминокислотой и предшественником синтеза оксида азота (NO). Основные эффекты L-аргинина

на сосудистую систему преимущественно опосредованы NO [11]. Однако он может влиять и на сердечно-сосудистую систему независимо от NO и посредством антигипертензивных и антиоксидантных свойств, снижая вязкость крови, ингибируя активность ангиотензинпревращающего фермента, а также влияя на метаболизм макронутриентов [8]. В критических условиях (стресс, травмы, желудочно-кишечные расстройства и др.) отмечается недостаточный уровень синтеза аргинина. В исследовании W. A. Saka с соавторами в 2021 году, показано, что L -аргинин восстанавливает структурную целостность и функции печени и почек, подавляя накопление мочевой кислоты и продуктов перекисного окисления липидов, а также усиливает активность ферментов антиоксидантной системы [16].

В ряде публикаций показано, что повышение уровня мочевой кислоты в крови является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [6; 19]. При этом мочевая кислота блокирует опосредованное инсулином и фактором роста эндотелия сосудов высвобождение эндотелиальной синтазы оксида азота, блокирует поглощение и стимулирует деградацию L-аргинина (является предшественником синтеза оксида азота) [19].

Цинк – второй по распространенности минерал в организме человека, является компонентом более чем 300 различных ферментов и входит в состав более 2500 различных белков, что эквивалентно 10% всего протеома человека. Нарушение равновесия ионов цинка приводит к снижению каталитических функций ферментов, изменениям в механизмах регуляции генов (белки «цинкового пальца»), сдвигу свободнорадикальных процессов в сторону образования радикалов. Цинк также защищает клетки от окислительного стресса за счет увеличения биосинтеза глутатиона, который отвечает за поддержание окислительно-восстановительного состояния клеток. Дефицит цинка создает среду, в которой организм не может защититься от накопления окислительного повреждения, что вызывает эндотелиальную дисфункцию и атипичные изменения в гладкомышечных клетках сосудов, способствуя размножению и миграции этих клеток при атеросклеротических поражениях [17; 20].

Недостаток цинка наблюдается примерно у 30-50% злоупотребляющих алкоголем, что связано с дефицитом питания и заболеваниями печени, обусловленных алкоголем. Хроническое употребление этанола в больших количествах более чем на 25% снижает концентрацию цинка в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой пациентов [13].

Большая часть исследований оценки влияния добавок Zn^{2+} была сосредоточена на форме $ZnSO_4$ – сульфат цинка, что объясняется дешевизной, доступностью и простотой транспортировки [17; 20]. Следует отметить, что сейчас имеются формы Zn^{2+} (пиколинат цинка, цитрат цинка, глицерат цинка), с лучшим процентом усвоения: около 61%. В исследовании F. F. Liu с соавторами в 2021, показано, что добавление Zn-метионин в корм и раствор $ZnSO_4$ в питьевой воде были более эффективными в отношении накопления цинка в тощей кишке и активности ферментов в тощей и подвздошной кишке [20].

Магний – один из важнейших биогенных макроэлементов, является универсальным регулятором обменных процессов в организме. При помощи

многочисленных магний-зависимых химических реакций происходит энергетический (комплексирование с АТФ и активация АТФ-аз, окислительное фосфорилирование, гликолиз), пластический (синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот), электролитный обмены. Наибольшее количество магния содержится в тканях с самыми интенсивными обменными процессами (мышцы, нервная ткань). Более 30% клеточного магния находится в митохондриях [4], что влияет на работу ЦТК (оксоглутаратдегидрогеназа), гликолиза (гексокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа) и ЭТЦ (активатор V митохондриального комплекса). Таким образом, дисбаланс магния в митохондриях приводит к снижению образования АТФ, нарушению потенциала митохондриальной мембраны и увеличению окислительного стресса. Совместное использование магния и цинка у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, снижает уровень глюкозы, инсулина, С-активного белка, а также увеличивает антиоксидантную способность [14].

Почти треть хронических алкоголиков имеют гипомagneмию. По другим данным риск развития гипомagneмии среди людей, чрезмерно употребляющих алкоголь, колеблется от 30% до 80%. Дефицит приводит к изменениям в функционировании клеточных мембран и вызывает расстройства нервной и сердечной систем, а также неадекватное функционирование мышц [15].

Исследование препарата «Галерин», имеющего в составе таурин, лейцин, рибофлавин, сульфат цинка и сульфат магния на фоне субхронической алкогольной интоксикации, выявило рост уровней триптофана, аргинина и аланина, влияние на уровни аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, повышая соотношение их уровней к содержанию ароматических аминокислот, а также усиление катаболизма серосодержащих аминокислот в сердце [3].

Корригирующее действие композиции аминокислот с цинком и магнием при пятисуточной алкогольной интоксикации

Введение композиции на фоне пятисуточной алкогольной интоксикации способствует нормализации активности ферментов сердца, нивелирует дисфункцию митохондриальных систем и восстанавливает корреляционную связь железа с марганцем до уровня контрольных значений [2]. Использование композиции предупреждает развитие окислительного повреждения, дисбаланс химических элементов в митохондриях сердца, снижает количество цитохрома P450 2E1, при этом увеличивая экспрессию MT-2, ZnT1 и ZIP14 в ткани сердца.

Корригирующее действие композиции аминокислот с цинком и магнием при субхронической алкогольной интоксикации

Прием композиции аминокислот с цинком и магнием на фоне субхронической алкогольной интоксикации способствует нормализации активности ферментов тканей сердца и печени, оказывает мембраностабилизирующий эффект за счет нивелирования нарушений биоэнергетических функций митохондрий кардиомиоцита и восстанавливает корреляционную связь цинка с селеном до уровня контрольных значений.

Применение аминокислот с цинком и магнием на фоне субхронической алкогольной интоксикации, предположительно, предотвращает нарастание

продуктов перекисного окисления липидов, оксигеназной активности и приводит к нормализации баланса микроэлементов в ткани сердца. Предположительный механизм действия композиции заключается в поддержании гомеостаза цинка, обладающего непосредственным антиоксидантным эффектом и являющегося наряду с магнием важным кофактором многих ферментов, модуляции антиоксидантной защиты, ингибировании образования активных форм кислорода и как следствие снижение окислительного повреждения в ткани сердца на фоне субхронической алкогольной интоксикации. Таким образом, полученные данные являются экспериментальным обоснованием для использования композиции при разработке препаратов в комплексной коррекции последствий субхронической алкогольной интоксикации [1].

Заключение

Поскольку у пациентов с алкогольной зависимостью часто наблюдаются существенные нарушения гомеостаза аминокислот (L-аргинина и L-глутамина), ионов магния и цинка, выявленные положительные метаболические и функциональные эффекты представленной композиции при алкогольном поражении сердца могут служить основой для дальнейшего изучения механизмов действия комбинации и обоснования ее корригирующей терапии при алкогольной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадун, Е. Г. Элементный статус крови и сердца, биоэнергетические функции митохондрий сердца при субхронической алкогольной интоксикации / Е. Г. Бадун, А. В. Шуриберко, О. Е. Кузнецов // Веснік Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы. Серыя 5, Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 149-158.
2. Влияние комбинации аминокислот с цинком и магнием на элементный состав крови, сердца и энергетические функции митохондрий сердца при тяжёлой алкогольной интоксикации / Е. Г. Бадун [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 40-47.
3. Влияние препарата «Талерин» на фонд свободных аминокислот при хронической алкогольной интоксикации / В. Ю. Смирнов [и др.] // Журнал ГГМУ. – 2009. – № 3. – С. 51–53.
4. Шейбак, М.П. Магний в клинической практике / М. П. Шейбак // Журнал ГГМУ. – 2003. – №4. – С. 25-27.
5. Эффекты аминокислотных композиций на спектр нейроактивных аминокислот в мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / Е. М. Дорошенко [и др.] // Журнал ГГМУ. – 2007. – № 1. – С. 129–135.
6. Feig, D. I. Uric Acid and Cardiovascular Risk / D. I. Feig, D. H. Kang, R. J. Johnson // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.]359, No. 17. – P. 1811-1821.
7. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome / P. C. Rodas [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2012. – Vol. 122, No. 12. – P. 591-597.
8. L-arginine in cardiovascular disease: dream or reality? / D. Tousoulis [et al.] // Vasc. Med. – 2002. – Vol. 7, No. 3. – P. 203-211.

9. Metabotropic Glutamate Receptors in Alcohol Use Disorder: Physiology, Plasticity, and Promising Pharmacotherapies / M. E. Joffe [et al.] // ACS. Chem. Neurosci. – 2019. – Vol. 9, No. 9. – P. 2188-2204.
10. Moderate Alcohol Consumption Inhibits Sodium-Dependent Glutamine Co-Transport in Rat Intestinal Epithelial Cells in Vitro and Ex Vivo / M. Butts [et al.] // Nutrients. – Vol. 11, No. 10. – P. 2516.
11. Ndrepepa, G. Uric acid and cardiovascular disease / Ndrepepa, G. // Clin. Chim. Acta. – 2018. – Vol. 484, No. 1. – P. 150-163.
12. Oral supplementations with free and dipeptide forms of L-glutamine in endotoxemic mice: effects on muscle glutamine-glutathione axis and heat shock proteins / V. F. Cruzat [et al.] // J. Nutr. Biochem. – 2014. – Vol. 25, No. 3. – P. 345–352.
13. Piano, M. R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System / M. R. Piano // Alcohol Res. – 2017. – Vol. 38, No. 2. – P. 219-241.
14. Romani, A. Cell magnesium transport and homeostasis: role of intracellular compartments / A. Romani, C. Marfella, A. Scarpa // Miner. Electrolyte. Metab. – 1993. – Vol. 19, No. 4-5. – P. 282-289.
15. Serum magnesium in chronic alcoholism / J. F. Sullivan [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1969. – Vol. 162, No. 2. – P. 947-962.
16. Suppression of uric acid generation and blockade of glutathione dysregulation by L-arginine ameliorates dichlorvos-induced oxidative hepatorenal damage in rats / W. A. Saka [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 138. – P. 111443.
17. The effects of combined magnesium and zinc supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease / Z. Hamedifard [et al.] // Lipids. Health. Dis. – 2020. – Vol. 19. – P. 112.
18. The protective effect of L-glutamine against acute Cantharidin-induced Cardiotoxicity in the mice / H. Shao [et al.] // BMC Pharmacol. Toxicol. – Vol. 21, No. 1. – P. 71.
19. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update / M. L. Muiesan [et al.] // Eur. Cardiol. – 2016. – Vol. 11, No. 1. – P. 54-59.
20. Zinc Supplementation Forms Influenced Zinc Absorption and Accumulation in Piglets / F. F. Liu [et al.] // Animals. (Basel). – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 36.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕНСИВНОСТИ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ В ОТДЕЛАХ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Белоус Е.М., Айснер А.Д.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомель, Республика Беларусь*

Исследование интенсивности тканевого дыхания в отделах тонкого кишечника обосновано необходимостью понимания метаболических процессов