

14. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans / S. Cheng, E. P. Rhee, M. G. Larson [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 18. – P. 2222–2231.
15. Moderate hyperhomocysteinemia provokes dysfunction of cardiovascular autonomic system and liver oxidative stress in rats / R. H. Mendes, C. Mostarda, G. O. Candido [et al.] // *Auton. Neurosci.* – 2014. – Vol. 180. – P. 43–47.
16. Monoamine oxidases as sources of oxidants in the heart / N. Kaludercic, J. Mialet-Perez, N. Paolocci [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 73. – P. 34–42.
17. Role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the development of cardiac hypertrophy in response to aortic constriction in mice / O. Lairez, T. Cognet, S. Schaak [et al.] // *J. Neural Transm.* – 2013. – Vol. 120, № 6. – P. 927–935.
18. Shen, R. Relationship between amino acid metabolism and inflammation in coronary heart disease (review) / R. Shen, Y. Zhang // *Int. J. Mol. Med.* – 2025. – Vol. 56, № 2. – P. 120.

ПУЛ БОЛЬШИХ НЕЙТРАЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Баранова А. С., Дорошенко Е. М.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Заболевания сердца сохраняют первое место в смертности взрослого населения в мире [1]. Нарушения обмена больших нейтральных аминокислот (БНА), к которым относятся ароматические аминокислоты (ААК) и аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), характерны для патологии мышечной и нервной тканей. При этом известны данные, свидетельствующие о том, что ишемия миокарда в эксперименте сопровождается повышением уровней ААК в плазме крови, поэтому актуально исследование пула свободных аминокислот также и в тканях сердца [2]. Стоит отметить, что ключевой метаболический путь, затрагивающий инфаркт миокарда (ИМ) – это катаболизм ААК, поскольку количество метаболитов фенилаланина (Фен), тирозина (Тир) и триптофана (Трп) весьма значительно изменяется при ишемии [3]. АРУЦ же (валин (Вал), лейцин (Лей) и изолейцин (Иле)) в нормальных условиях могут окисляться в миокарде и использоваться им в качестве дополнительного энергетического топлива, что определяет интерес к изучению изменения их уровней в тканях сердца [4]. Для оценки изменения пула БНА в ишемизированном миокарде используются классический и расширенный индексы Фишера (ИФ), являющиеся отражением баланса анаболических и катаболических процессов в тканях [5]. В последние годы показано, что изменения данного соотношения ассоциированы не только с печеночной патологией, но и с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическое повреждение миокарда [5]. Расширенный ИФ (с учетом

Трп) используется по причине участия последнего в кинурениновом пути, связанном с воспалением во время ишемии сердечной мышцы [5]. Примечательно и то, что в доступной литературе основное внимание уделяется метаболизму АРУЦ, тогда как данные о соотношении между различными группами БНА (включая ААК) остаются скудными [6, 7]. При этом соотношение упомянутых аминокислот исследовалось в плазме крови, что отражает системные метаболические процессы, а значит исследование его локального метаболизма в миокарде также приобретает дополнительную актуальность [5].

Цель. Охарактеризовать пул свободных АРУЦ и ААК в миокарде при его экспериментальной ишемии у крыс.

Материалы и методы исследования. Использовали модифицированную модель изадрин-питуитринового ИМ, примененную на 36 белых крысах-самцах гетерогенной популяции, рандомизированных по массе тела перед началом эксперимента [8]. При этом питуитрин был заменен на *Arg*-вазопресин в дозе 1,6 мкг/кг, близкой по вазопрессорному эффекту к используемой в модели изадрин-питуитринового инфаркта. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество изотонического раствора. Состояние пула АРУЦ и ААК оценивали через 1 и 6 суток от начала моделирования ИМ, поскольку данные временные рамки соответствуют острой стадии и стадии рубцевания у крыс соответственно [8]. Полученные после забоя животных образцы ткани (миокарда) гомогенизировали, для анализа использовали хлорнокислые экстракты. Свободные ААК и АРУЦ сердца определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции [9]. При всех определениях использовался прибор ВЭЖХ Agilent 1200. Данные анализировали с помощью программы Agilent OpenLab CDS C.01.05, пакетов Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q) и бесплатного пакета статистических программ R бутстреппированным *t*-критерием Стьюдента с проверкой непараметрическим тестом Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Содержание Тир через 1 сутки после ИМ по сравнению с контролем увеличилось на 42,12%, через 6 суток – значительно не отличалось от него (таблица 1, здесь и далее приводятся только статистически значимые изменения, $p < 0,05$). Концентрация Трп повысилась на 23,36% и 22,33% соответственно (табл. 1). Содержание Фен через 1 сутки не отличалось от контроля, через 6 суток – повысилось на 12,5% (табл. 1). Таким образом, содержание свободных ААК в поврежденном миокарде повышается, что может означать активацию протеолиза, более выраженную на ранних стадиях повреждения, и может объяснять повышение их уровней в плазме, сообщавшееся в [2]. Миокард использует свободные аминокислоты в качестве предшественников биологически активных соединений (биогенных моноаминов, продуктов пирролазного расщепления Трп) [10], поэтому повышение уровней ААК в сердце может также приводить к повышению скорости их синтеза.

Таблица 1 – Расчетные данные изменения пула БНА при экспериментальной ишемии миокарда (здесь и далее данные соответствуют: ОИМ – острый инфаркт миокарда, К – контроль; СНЗ – статистически не значимо):

БНА	$\frac{(\text{ОИМ1сутки} - \text{К1сутки}) * 100\%}{\text{К1сутки}}$	$\frac{(\text{ОИМ6сутки} - \text{К6сутки}) * 100\%}{\text{К6сутки}}$
	К1сутки	К6сутки
Тир	↑ 42,12%*	СНЗ (↑ 3,39%)
Трп	↑ 23,36%*	↑ 22,33%*
Фен	СНЗ (↑ 6,25%)	↑ 12,50%*
Вал	↑ 61,90%*	СНЗ (↑ 11,29%)
Иле	СНЗ (↑ 13,87%)	СНЗ (↑ 5,60%)
Лей	↑ 55,68%*	СНЗ (↑ 1,96%)

Содержание Вал через 1 сутки после ИМ по сравнению с контролем увеличилось на 61,90%, через 6 суток – значимо не отличалось от него (табл. 1). Концентрация Иле в обоих случаях не отличалась от контроля (табл. 1). Содержание Лей через 1 сутки повысилось на 55,68%, через 6 суток – не отличалось от контроля (табл. 1). Таким образом, содержание АРУЦ в миокарде повышается в острой фазе ИМ (по крайней мере, Вал и Лей). Это может означать усиленное использование альтернативных энергетических субстратов миокардом в условиях ишемии, включая АРУЦ [4]. Однако нарушенный митохондриальный энергетический метаболизм не позволяет последним расходоваться на нужды поврежденных тканей, что приводит к их накоплению, метаболической перегрузке клеток (проявляющейся усилением β -окисления жирных кислот, увеличением потребности в кислороде и накоплением липотоксических продуктов) и, как следствие, может усугубить повреждение миокарда [6].

Использование ИФ в настоящем исследовании позволяет интегрально оценить изменения пула БНА в миокарде при экспериментальной ишемии и проследить их динамику на различных стадиях патологического процесса, поскольку данный индекс может рассматриваться как маркер метаболической дисфункции при сердечной патологии [5]. Общепринятый расчет ИФ осуществляется как отношение суммарной концентрации АРУЦ (Лей+Иле+Вал) к суммарной концентрации ААК (Тир+Фен) [5]. Поскольку Трп, наряду с Фен и Тир, также входит в пул БНА и конкурирует с АРУЦ за транспорт (используя один и тот же транспортер LAT1), его включение в расчет модифицированного (расширенного) ИФ позволяет более полно охарактеризовать изменения аминокислотного пула при ишемии миокарда [11], хотя возможности интерпретации такого индекса нуждаются в более глубоком исследовании. Так, первоначально (на 1 сутки) выявили повышение как стандартного, так и расширенного ИФ (табл. 2), что может быть связано с накоплением АРУЦ вследствие нарушения их катаболизма в условиях острой ишемии [4, 5, 6, 7]. При этом, разнонаправленные изменения ИФ в плазме крови и ткани миокарда, вероятно, отражают различия между системным и локальным

метаболическим ответом на ишемическое повреждение: плазменный аминокислотный профиль характеризуется относительным преобладанием ААК и соответствующим снижением ИФ в острую стадию ИМ, тогда как в тканях миокарда баланс смещен в сторону АРУЦ, то есть повышения ИФ [5]. Однако к 6 суткам оба индекса снижались (таблица 2). Данный переход может свидетельствовать о смене направленности метаболических сдвигов при переходе от острой стадии к стадии рубцевания – о нарастающем дисбалансе ААК и АРУЦ с преобладанием ААК на 6 сутки [5]. При этом модифицированный индекс демонстрирует более выраженное снижение, что может быть обусловлено дополнительным вкладом Трп в общий пул ААК.

Таблица 2 – Расчетные данные ИФ:

Обычный (ИФ = (Вал + Лей + Иле)/(Фен + Тир))		Расширенный (ИФ = (Вал + Лей + Иле)/(Фен + Тир + Трп))	
К1сутки	2,03	К1сутки	1,40
К6сутки	1,72	К6сутки	1,28
ОИМ1сутки	2,55	ОИМ1сутки	1,74
ОИМ6сутки	1,68	ОИМ6сутки	1,22

Помимо вышеописанных изменений пула ААК, значимым индикатором нарушения окислительных превращений и стресс-индуцированной ферментативной дисфункции является соотношение Фен/Тир, отражающее активность фермента фенилаланингидроксилазы, которая отвечает за превращение Фен в Тир [12]. Выяснили, что на ранних сроках (1 сутки) происходит снижение соотношения Фен/Тир (таблица 3), что может свидетельствовать об активации гидроксилирования Фен и усиленном образовании Тир, необходимого для синтеза биологически активных соединений в условиях острого стресса, либо о торможении катаболизма Тир. На 6 сутки отмечалось повышение соотношения Фен/Тир (таблица 3), что может говорить о торможении активности фенилаланингидроксилазы в результате гипоксии и/или истощения пула кофакторов (тетрагидробиоптерина), приводящем к накоплению Фен [13].

В качестве дополнительного показателя метаболизма Трп нами было рассмотрено соотношение концентраций кинуренина (Кин) и Трп. Согласно литературным данным, при сердечно-сосудистых заболеваниях активация кинуренинового пути обычно сопровождается повышением упомянутого соотношения [14]. Однако в настоящем исследовании в тканях миокарда изменения соотношения Кин/Трп носили слабо выраженный характер и не достигали статистической значимости (табл. 3). Тем не менее, наблюдаемая картина может быть связана с тканеспецифическими особенностями метаболизма Трп и перераспределением его в альтернативные метаболические пути на ранних стадиях ишемического повреждения (некинурениновые). Также в отличие от системных изменений, описанных в клинических исследованиях,

возможно ограничение активности ферментов кинуренинового пути в условиях локального ишемического повреждения [14].

Таблица 3 – Расчетные данные соотношения Фен/Тир и Кин/Трп:

Фен/Тир		Кин/Трп	
К1сутки	1,86	К1сутки	0,06
К6сутки	1,29	К6сутки	0,05
ОИМ1сутки	1,39	ОИМ1сутки	0,05
ОИМ6сутки	1,40	ОИМ6сутки	0,04

Полученные результаты позволяют говорить о многоуровневой перестройке аминокислотного гомеостаза при ишемии миокарда, включающую нарушения энергетического метаболизма, ферментативной активности, а также регуляции обмена БНА.

Выводы. В условиях ишемии миокарда отмечается накопление как АРУЦ, так и ААК, что указывает на нарушение их метаболизма в кардиомиоцитах. Повышение содержания свободных ААК при ИМ в сердце является источником повышения их уровней в плазме крови.

Динамика ИФ носит фазовый характер: в острую стадию наблюдается повышение, которое на стадии рубцевания сменяется снижением. Раннее увеличение индексов, вероятно, связано с преимущественным накоплением АРУЦ. Последующее снижение ИФ может свидетельствовать о нарастающем дисбалансе с преобладанием ААК. В отличие от миокарда, в плазме крови в острый период ишемии наблюдается снижение ИФ. Полученные данные позволяют предположить различия между системным и локальным метаболическим ответом при ИМ.

Изменение соотношения концентраций Фен/Тир может говорить о переходе от компенсаторной активации их катаболизма к нарушению превращения Фен в Тир. Изменения Кин/Трп носят слабо выраженный характер, что может быть связано с тканеспецифическими особенностями метаболизма Трп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов, М. Н. Глобальная динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах мира / М. Н. Мамедов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 13, № 46. – С. 6.
2. Дорошенко, Е. М. Состояние пула свободных аминокислот в плазме крови при экспериментальной ишемии миокарда / Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф., Гродно, 21 мая 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 122–125.
3. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats / V. Lam, J. Su, A. Hsu [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0160840.

4. Amino acids as metabolic substrates during cardiac ischemia / K. J. Drake, V. Y. Sidorov, O. P. McGuinness [et al.] // *Experimental Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 237, № 12. – P. 1369–1378.
5. Usefulness of the plasma branched-chain amino acid/aromatic amino acid ratio for predicting future cardiac events in patients with heart failure / H. Hiraiwa, T. Okumura, T. Kondo [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 689–696.
6. Branched chain amino acids exacerbate myocardial ischemia/reperfusion vulnerability via enhancing GCN2/ATF6/PPAR- α pathway-dependent fatty acid oxidation / Y. Li, Z. Xiong, W. Yan [et al.] // *Theranostics*. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 5623–5640.
7. Defective branched chain amino acid catabolism contributes to cardiac dysfunction and remodeling following myocardial infarction / W. Wang, F. Zhang, Y. Xia [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – Vol. 311, № 5. – P. H1160–H1169.
8. Моделирование поражений миокарда различной степени выраженности / К. М. Резников, А. Н. Леонов, Р. И. Китаева [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1985. – Т. XCIC, № 5. – С. 532–534.
9. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–556.
10. Каравай, П. А. Аминокислоты – регуляторы метаболизма при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (обзор) / П. А. Каравай, Л. И. Нефёдов, А. А. Глазев // *Актуальные проблемы экологии : сб. науч. ст. / ГрГУ им. Я. Купалы ; сост.: О. В. Павлова, А. Е. Каревский*. – Гродно, 2022. – С. 126–127.
11. Singh, N. Insights into the structure, function, and ligand discovery of the large neutral amino acid transporter 1, LAT1 / N. Singh, G. F. Ecker // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 1278.
12. Arnold, G. Phenylalanine hydroxylase deficiency / G. Arnold, J. Vockley // *GeneReviews* / ed.: M. P. Adam [et al.]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/> (date of access: 29.03.2026).
13. Bendall, J. K. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease / J. K. Bendall, G. Douglas, E. McNeill [et al.] // *Antioxidant & Redox Signaling*. – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 3040–3077.
14. Shen, R. Relationship between amino acid metabolism and inflammation in coronary heart disease (review) / R. Shen, Y. Zhang // *Int. J. Mol. Med*. – 2025. – Vol. 56, № 2. – P. 120.