

CZU: 612.398.192:616.98:578.834-053

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6694608>

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ В УСЛОВИЯХ ИНФИЦИРОВАНИЯ КОРОНАВИРУСОМ SARS-CoV-2

*Федор СТРУТИНСКИЙ, Ион МЕРЕУЦЭ, Валентина ЧОКИНЭ, Светлана ГАРАЕВА,
Галина ПОСТОЛАТИ, Лилия ПОЛЯКОВА, Марьяна ЧОКИНЭ, Виктория БОГДАН*

Институт физиологии и санокреатологии

PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR ÎN CONDIȚIILE INFECTĂRII CU CORONAVIRUSUL SARS-CoV-2

Caracterul metabolismului aminoacizilor în condițiile infectării cu SARS-CoV-2 rămâne puțin studiat. În această lucrare sunt prezentate, pentru prima dată, studii privind influența coronavirusului SARS-CoV-2 asupra metabolismului aminoacizilor în condițiile Republicii Moldova. S-a determinat că pool-ul aminoacizilor din serul sanguin și eritrocite la pacienții cu COVID-19 este dezechilibrat, ceea ce creează tensiune în metabolismul proteinelor.

Cuvinte-cheie: metabolism, aminoacizi, ser, eritrocite, pandemie, coronavirus, COVID-19.

PECULIARITIES OF AMINO ACIDS EXCHANGE UNDER CONDITIONS OF INFECTION WITH SARS-CoV-2 CORONAVIRUS

The nature of amino acid metabolism during infection with SARS-CoV-2 remains poorly understood to date. In this study, for the first time, studies on the effect of SARS-CoV-2 coronavirus infection on amino acid metabolism in the conditions of the Republic of Moldova are presented. It was found that the pool of amino acids in blood serum and erythrocytes in patients with COVID-19 is unbalanced, which creates tension in protein metabolism.

Keywords: metabolism, amino acids, serum, erythrocytes, pandemic, coronavirus, COVID-19.

Введение

Коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, является причиной тяжелых полиорганных поражений организма. Высокая контагиозность и тяжелое течение заболевания стали серьезным испытанием для мировой системы здравоохранения. Влияние вируса на различные органы и системы организма, а также на метаболические процессы человека, изучено пока недостаточно [1].

В ответ на действие такого экзогенного повреждающего фактора, как вирусная инфекция, в частности – коронавирус, у многих пациентов развиваются обширные воспалительные процессы, известные как цитокиновый шторм. Причиной чрезмерного воспаления является S-белок (белок-«шип»), способный выступать в качестве суперантигена, провоцирующего чрезмерную реакцию иммунной системы [2]. Этот процесс сопровождается возникновением комплекса разнообразных структурных, физико-химических, обменных и функциональных изменений в повреждённых клеточных структурах.

Комплекс метаболических изменений включает активацию катаболизма белков, липидов, углеводов; торможение анаболических процессов; усиление аэробного и особенно анаэробного гликолиза; активацию тканевого дыхания, сменяющуюся его ингибированием; интенсификацию процесса окислительного фосфорилирования, сменяющегося его снижением и разобщением с нарастанием дефицита АТФ; усиление процесса теплопродукции с последующим ослаблением; накопление свободных радикалов и разнообразных недоокисленных продуктов метаболизма [3].

В этих условиях возрастает роль свободных аминокислот в метаболических процессах. Значение аминокислот для организма определяется тем, что они используются для синтеза белков, а также большого количества других биологически активных соединений, регулирующих процессы обмена веществ в организме: нейромедиаторов, гормонов и других необходимых веществ. Они служат донорами азота при синтезе всех азотсодержащих небелковых соединений. Энергетическая функция аминокислот также становится значимой при патологических состояниях.

Вместе с тем, характер изменений обмена аминокислот в условиях инфицирования COVID-19 остается малоизученным, что и определило цель настоящего исследования.

Материалы и методы

Анализ содержания аминокислот в сыворотке крови и эритроцитах выполнены на аминокислотном анализаторе Т339 М методом ионообменной хроматографии на ионитах, который определяет около 40 свободных аминокислот и их производных.

Пробы крови центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин. Супернатант депротеинизируют равным по объему 6 N раствором сульфосалициловой кислоты. Смесь перемешивают, помещают на 1 час в холодильник для осаждения белков, затем центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15 мин. Перед анализом из супернатанта выпаривают досуха кислоту в вакуумном роторном испарителе при 40°C, промывая дистиллированной водой, до pH 2,2. Сухой остаток перерастворяют стартовым буфером pH 2,2 и наносят на хроматографическую колонку. После удаления сыворотки к оставшимся в осадке эритроцитам к 1 объему эритроцитарной массы добавляют 3 объема 4% сульфосалициловой кислоты. Для лучшего осаждения супернатант трижды замораживают и оттаивают, затем центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин и наносят на хроматографическую колонку [4].

Для сравнительного анализа полученных данных были использованы показатели содержания свободных аминокислот (САК) в сыворотке крови в контрольной группе (здоровые люди) по данным Condrățchi L. [5] (16 человек), а эритроцитов в контрольной группе по данным Garaeva O. [6] (18 человек). Полученные данные статистически обработаны методом Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови у пациентов, инфицированных COVID-19, приведены в таблице 1. Результаты исследований, приведенные в таблице 1, демонстрируют, что в экспериментальной группе значительно повышено содержание конечных продуктов азотистого обмена: повышена концентрация NH_3 (в 2,8 раза) и снижена концентрация мочевины (в 5,9 раза). При этом если соотношение мочевины/ NH_3 в контроле составляет $22,6 \pm 3,8$, то у больных COVID-19 оно снижено в 11,3 раза ($2,0 \pm 1,5$). Это свидетельствует о достоверном нарушении цикла мочевины и наличии гипераммониемии. Более того, у 16,6% обследованных больных содержание NH_3 составляло 66-73 мкм/100 мл.

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови (Мкм/100 мл) здоровых и инфицированных COVID-19 пациентов

Показатель	COVID-19	Контроль
Цистеиновая кислота	$3,07 \pm 1,88$	$1,11 \pm 0,22^*$
Таурин	$15,26 \pm 5,58$	$6,95 \pm 0,95^{***}$
Аспарагиновая кислота	$7,70 \pm 2,86$	$4,16 \pm 0,87^{**}$
Треонин	$10,18 \pm 4,12$	$9,61 \pm 1,37$
Серин	$11,30 \pm 4,08$	$10,27 \pm 1,57$
Аспарагин	$5,80 \pm 2,57$	$8,70 \pm 1,65^*$
Глутаминовая кислота	$11,55 \pm 4,89$	$19,23 \pm 1,93^{***}$
Глутамин	$27,73 \pm 12,20$	$41,79 \pm 3,74^{**}$
α -аминоадипиновая кислота	$1,77 \pm 0,55$	$0,77 \pm 0,18^{***}$
Пролин	$13,93 \pm 4,74$	$12,11 \pm 2,79$
Глицин	$39,21 \pm 14,40$	$22,57 \pm 3,43^{**}$
Аланин	$42,39 \pm 18,96$	$26,60 \pm 3,59^*$
Цитруллин	$2,26 \pm 0,69$	$1,93 \pm 0,34$
α -аминомасляная кислота	$2,42 \pm 0,79$	$1,12 \pm 0,23^{***}$
Валин	$22,27 \pm 7,56$	$17,85 \pm 2,22$
Цистеин	$7,19 \pm 2,68$	$2,27 \pm 0,41^{***}$
Гомоцистеин	$1,45 \pm 0,49$	$0,30 \pm 0,08^{***}$
Метионин	$2,09 \pm 0,63$	$0,18 \pm 0,04^{***}$
Изолейцин	$6,12 \pm 2,31$	$7,63 \pm 1,25$
Лейцин	$13,87 \pm 4,69$	$12,38 \pm 1,40$

Тирозин	5,85±2,20	6,09±0,79
Фенилаланин	11,71±4,52	5,57±0,75**
γ-аминомасляная кислота	0,47±0,24	0,27±0,05
Орнитин	13,58±9,19	22,59±3,44*
Лизин	20,48±12,19	22,83±1,08
Гистидин	3,91±1,26	22,37±3,73***
Аргинин	5,36±1,41	8,57±1,60***
Мочевина	88,54±23,98	522,16±107,72***
Аммиак	44,12±15,84	23,09±4,31**
Σ САК	308,93±101,79	288,07±10,16
Σ Показатели азотистого метаболизма	441,59±122,64	833,31±110,26***
Σ Заменяемые САК	172,64±58,97	153,78±8,80
Σ Незаменяемые САК	96,00±31,60	110,66±5,62
Σ Иммуноактивные САК	118,84±39,58	101,45±5,69
Σ Гликогенные САК	133,04±46,82	91,05±7,54*
Σ Кетогенные САК	58,04±21,21	56,73±3,31
Σ Протеиногенные САК	268,64±88,42	264,44±10,62
Σ Серосодержащие САК	29,06±8,39	12,00±1,24***

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,01$ – разница статистически достоверна

Характерными признаками аммиачного токсикоза являются обычно повышение возбудимости, развитие судорог, угнетение дыхательного центра, что особенно важно при поражении легких коронавирусом. Кроме того, гипераммониемия является характерным признаком печеночно-портальной недостаточности и может вести к развитию печеночной комы [5, 7].

Суммарное содержание САК у больных коронавирусом по сравнению с контрольной группой достоверно не изменено.

Вместе с тем, у больных COVID-19 в сыворотке крови повышен уровень ряда САК: цистеиновой кислоты (в 3,1 раза), таурина (в 2,2 раза), аспарагиновой кислоты (в 1,9 раза), глицина (в 1,7 раза), аланина (в 1,6 раза), цистеина (в 3,2 раза), фенилаланина (в 2,1 раза).

С другой стороны, у них снижен уровень аспарагина (в 1,5 раза), глутаминовой кислоты (в 1,7 раза), орнитина (в 1,7 раза), аргинина (в 1,6 раза) и особенно гистидина (в 5,7 раза).

Для оценки общего физиологического статуса организма весьма значима оценка аминокислотного пула по содержанию отдельных функциональных групп аминокислот, участвующих в различных физиологических и биохимических процессах: иммуноактивных, гликогенных, кетогенных, протеиногенных и других аминокислот [8]. Такой подход дает возможность прогнозировать и оценивать аминокислотный пул с учетом конкретного физиологического и метаболического состояния.

У обследованных больных коронавирусом значительно повышено содержание серосодержащих (в 2,4 раза) и гликогенных (в 1,5 раза) САК.

Высокий уровень катаболических процессов в организме пациентов, инфицированных COVID-19, вынуждает организм активизировать их детоксикацию, важная роль в которой отводится серосодержащим аминокислотам. Нарушение их обмена приводит к многообразным патологическим последствиям для организма (повреждениям стенок артерий, клеток головного мозга, структуры ДНК и т.д.). Это свидетельствует о неспецифическом влиянии серосодержащих САК на функциональное состояние организма. С их относительным содержанием связаны клеточный и гуморальный иммунитет, активация функции лимфоцитов, а также антиоксидантная активность клеток [9].

Особый интерес приобретает значительное достоверное повышение концентрации в сыворотке крови больных коронавирусом гомоцистеина. Гиперцистеинемию называют независимым фактором риска коронарной болезни уже при содержании гомоцистеина 8,9 мкм/л, что позволяет использовать измерение этого показателя при диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы [4]. Следствием нарушения обмена метионина и гомоцистеина является тромбоэмболия и развитие атеросклероза [10]. В нашем эксперименте его величина значительно повышена и составляет 1,45±0,49 мкм/100мл.

Повышенное содержание гомоцистеина приводит к повреждению эндотелия и гладкомышечных клеток, к изменению активности фактора свертывания крови [11], что приобретает особое значение в условиях развития COVID-19.

Выявленное нами в условиях инфицирования коронавирусом возрастание содержания гликогенных САК может вести к развитию гипергликемии. Механизмы, посредством которых может произойти повреждение поджелудочной железы, включают прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2 или непрямые системные воспалительные и иммуноопосредованные клеточные реакции, приводящие к повреждению органов или вторичным ферментативным аномалиям. Рецептор ACE 2 экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы, поэтому инфекция SARS-CoV-2 может вызвать повреждение клеток островков Лангерганса, приводящее к сахарному диабету [12].

Содержание иммуноактивных САК, обладающих самостоятельным стимулирующим действием на иммуногенез, незначительно и недостоверно повышено. Однако углубленный анализ показывает, что содержание цистеина, аланина при коронавирусе достоверно повышено, а глутаминовой кислоты и глутамин снижено. Иначе говоря, имеет место дисбаланс иммуноактивных САК. Так как глутамин в настоящее время признают «антикатаболической аминокислотой» и ключевым субстратом для клеток иммунной системы, его дефицит приводит к снижению иммунитета [13].

Соотношение незаменимых аминокислот к заменимым аминокислотам в последние годы достаточно часто используется в клинике в качестве индекса для оценки некоторых патологий [14]. Изменения концентрации этих аминокислот и их соотношений свидетельствуют о снижении возможности полноценного использования аминокислоты как для продуцирования энергии, так и для синтеза белковых макромолекул. При установлении гипераминоацидемии рассчитывают коэффициент соотношения незаменимые/заменимые аминокислоты, который в норме составляет 0,55-0,75 для всех возрастов (*Там же*). У больных коронавирусом суммарные количества незаменимых и заменимых САК достоверно не изменены, однако у 25% обследованных соотношение $K_{\text{незам/замен.САК}}$ ниже нижней границы нормы в 1,2-1,4 раза. Выявлено, что этот индекс показателен при патологиях системы дыхания, когда имеет место снижение общего пула свободных аминокислот, в основном за счет снижения заменимых аминокислот, показатель $K_{\text{незам/замен.САК}}$ снижен (*Там же*), что характерно при развитии COVID-19.

В целях диагностики большого массива патологий используют индексы соотношений САК: Фишера, Р, С и др.

Таблица 2

Особенности некоторых клинических индексов в сыворотке крови (Мкм/100 мл) у здоровых людей и больных, инфицированных COVID-19

Клинические индексы	COVID-19	Здоровые люди
Индекс Фишера	2,50±0,76	3,46±0,41**
Индекс С	5,66±1,54	1,67±0,24***
Индекс Р	0,73±0,45	1,10±0,13*
Индекс тирозин/фенилаланин	0,54±0,25	1,10±0,13***

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,01$ – разница статистически достоверна

Критерием функционального состояния печени служит **индекс Фишера**. В принятой в литературе норме [7] индекс Фишера должен составлять не менее 3,0. Однако в условиях Молдовы этот коэффициент у доноров с отсутствием клинических признаков патологий печени несколько ниже и составляет 2,85±0,35, что принято нами за региональную норму [4]. У больных с диагнозом печеночной энцефалопатии индекс Фишера значительно (1,7 раза) ниже контрольной группы и составляет 1,67±0,37 [5]. В нашей выборке у 58,3% больных коронавирусом он ниже нижней границы нормы в 1,2-1,8 раза, а у 33,3% больных этот индекс был меньше 2,0, что может свидетельствовать о развитии печеночной энцефалопатии. Это согласуется с данными литературы, согласно которым для инфекции COVID-19 характерна гипертрансаминаземия [1], являющаяся показателем функционального поражения печени. Исследования показывают, что в большинстве случаев повреждения печени являются транзиторными, но могут возникать и стойкие повреждения [15].

С учетом иммунодефицитного состояния пациентов с трансплантацией печени, с циррозом и раком печени, с наличием острой печеночной недостаточности на фоне хронической, гепатоцеллюлярной карциномой, иммунодефицитным состоянием, эти группы пациентов более восприимчивы к COVID-19 [15, 16].

С помощью *индекса С* оценивают септические состояния. Индекс С при сепсисе увеличивается (выше 4,0) в связи с ростом концентрации фенилаланина, поскольку динамическое изменение картины аминограмм связано с увеличением концентрации всех ароматических аминокислот. В нашем эксперименте у 91,7% больных коронавирусом данный индекс был в 1,2-2,1 раза выше верхней границы нормы, что подтверждает наличие у этих больных воспалительного процесса.

Еще в 2015 году было выявлено, что коронавирусы, вызывающие деструкцию β -клеток, могут провоцировать сахарный диабет [17]. Коронавирусы изменяют работу ангиотензинпревращающего фермента 2 (АСЕ 2) в различных органах. Этот фермент представляет собой рецептор и точку входа для некоторых коронавирусов, в том числе SARS и SARS-CoV-2, и присутствует практически во всех тканях организма человека, однако довольно большое его количество локализуется в эндокринной части поджелудочной железы [18, 19].

Индекс Р (в норме 1,0-6,0) позволяет оценить степень повреждения панкреатиса при остром его воспалении. При повреждении поджелудочной железы индекс Р достигает значений от 6 до 20. У 83,3% обследованных нами больных коронавирусом индекс Р оказался снижен в 1,4-1,6 раза, что подтверждает приведенные выше данные литературы.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 риск развития диабета намного выше, чем у здоровых людей, так как новый тип коронавирусной инфекции вызывает нарушение секреторной деятельности панкреатиса и обмена глюкозы в организме. Об этом, в частности, свидетельствует и повышенный уровень гликогенных САК.

Было показано, что функциональный статус щитовидной железы находится во взаимозависимости, прямо пропорциональной тормозному доминирующему нервному состоянию [20]. Вместе с тем, у 91,7% обследованных больных коронавирусом высоко достоверно (в среднем в 2,0 раза) снижается *индекс тирозин/фенилаланин*, что, вероятно, указывает на интенсификацию синтеза гормонов в щитовидной железе [8]. Однако у 8,3% этих больных он превышает верхнюю границу нормы в среднем в 1,2 раза.

Количественное соотношение содержания ингибирующих и возбуждающих аминокислот в сыворотке крови (*индекс тормозные САК/возбуждающие САК*) предоставляет информацию о состоянии доминирующих нервных процессов – возбуждающих или ингибирующих [21]. Медиаторные аминокислоты приобретают особенное значение в аспекте формирования тревожных и депрессивных состояний [22]. Этот индекс у всех обследованных больных коронавирусом оказался достоверно повышен в 1,5-4 раза, что может свидетельствовать о напряженных психических состояниях в условиях инфицирования коронавирусом, в частности – о наличии депрессии.

Иммунная реакция организма может стать причиной возникновения психических расстройств. Известно, что цитокины (иммунные клетки) усиливают работу гормональной системы, а также интерферона- α , что в итоге вызывает снижение уровня триптофана, зачастую являясь причиной депрессии и тревожных состояний, нарушений сна. Более того, ген АСЕ 2, который кодирует рецептор, используемый SARS-CoV-2 для проникновения в клетки человека, стимулируется интерфероном – одной из основных защитных сил организма при обнаружении вируса. Интерферон фактически включает синтез рецептора АСЕ 2 на более высоких уровнях, предоставляя вирусу новые «порталы» для проникновения. Таким образом, использование интерферона на стадии, когда вирус активно проникает в клетки человека, может еще более усугубить ситуацию [23].

Высокая экспрессия рецепторов АСЕ 2 при COVID-19 выявлена не только во II типе альвеолярных клеток в легких, но и в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, где вирус провоцирует дисфункции обмена веществ и кишечные заболевания [15, 18]. Вирус COVID-19, взаимодействуя с рецепторами АСЕ 2 на поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, может способствовать нарушению ее проницаемости, развитию воспаления. Это вполне согласуется с полученной нами картиной состояния аминокислотного статуса сыворотки крови у больных коронавирусом.

Анализ полученных результатов аминокислот показывает, что и в сыворотке крови, и в эритроцитах (таблица 3) имеют место достоверные изменения уровня конечных продуктов азотистого обмена: концентрация мочевины повышена в 3,1 раза, а концентрация NH_3 повышена в 1,6 раза.

Таблица 3

Содержание свободных аминокислот в эритроцитах (Мкм/100 мг) здоровых людей и больных, инфицированных COVID-19

Показатель	COVID-19	Здоровые люди
Цистеиновая кислота	5,93±3,21	18,77±1,90
Таурин	15,31±5,22	16,77±1,21
Аспарагиновая кислота	17,82±4,57	20,50±2,15
Треонин	10,62±2,82	17,42±1,99***
Серин	9,84±2,48	18,58±2,00***
Аспарагин	22,77±6,45	14,19±2,08**
Глутаминовая кислота	17,57±5,73	42,41±4,14***
Глутамин	13,31±4,37	8,43±1,72*
Пролин	60,43±22,02	70,90±5,86***
Глицин	37,31±6,33	50,11±5,87
Аланин	26,69±4,51	29,98±4,62
Цитруллин	1,93±0,23	1,29±0,11***
α -аминомасляная кислота	2,01±0,24	2,07±0,22
Валин	11,85±3,33	26,73±3,41***
Цистеин	2,38±0,44	4,08±0,31***
Гомоцистеин	0,87±0,12	0
Метионин	1,49±0,29	3,19±0,46***
Изолейцин	9,72±2,61	4,72±0,65***
Лейцин	12,32±2,85	7,20±0,81***
Тирозин	7,76±2,72	7,76±0,65
Фенилаланин	8,73±0,90	6,04±0,72***
γ -аминомасляная кислота	0,94±0,27	1,16±0,19
Орнитин	12,81±4,20	8,32±1,06*
Лизин	10,03±2,51	0
Гистидин	4,88±1,47	5,38±0,68
Аргинин	7,66±1,68	3,05±0,77***
Мочевина	91,70±22,35	283,24±45,33***
Аммиак	72,27±9,92	46,24±5,56***
Σ САК	334,39±85,10	408,57±13,29
Σ Показатели азотистого метаболизма	486,57±15,83	738,05±48,84
Σ Заменяемые САК	215,88±49,64	266,95±11,63*
Σ Незаменяемые САК	77,31±14,71	81,97±5,62
Σ Иммуноактивные САК	120,49±22,12	174,99±9,82***
Σ Гликогенные САК	114,13±18,24	163,32±7,26***
Σ Кетогенные САК	48,56±8,18	34,04±2,02***
Σ Протеиногенные САК	293,18±51,24	348,92±13,63**
Σ Серосодержащие САК	25,99±6,83	45,9282±2,40

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,01$ – разница статистически достоверна

Сравнительный анализ соотношения суммарного содержания САК в эритроцитах выявил их незначительное снижение у больных коронавирусом. Это обусловлено тем, что концентрация аминокислот в плазме постоянно регулируется эритроцитами, являющимися своеобразными подвижными депо аминокислот в крови, что ранее было доказано [24]. По мере обеднения плазмы

аминокислотами они поступают из эритроцитов в плазму с целью поддержания их постоянной концентрации. Таким образом, эритроциты, являясь переносчиками аминокислот, принимают, следовательно, участие в межклеточном обмене белков. Сорбция аминокислот эритроцитами представляет собой обратимый процесс, идущий в разных направлениях в зависимости от условий. На проницаемость эритроцитов большое влияние оказывает содержание O_2 в окружающей среде и ее рН. Коэффициент распределения аминокислот в крови уменьшается в связи с уменьшением сорбционной способности эритроцитов [25]. У людей, соотношение суммарного содержания азота аминокислот в эритроцитах к содержанию его в плазме колеблется в норме в пределах 1,52-1,82 [4]. Это соотношение отличается большим постоянством и только при некоторых заболеваниях наблюдается его отклонение от нормы. Падение коэффициента распределения аминокислот в крови ниже 1,0 – патологический синдром, являющийся следствием некомпенсированного нарушения нормальных состояний в организме [26]. У больных коронавирусом это соотношение изменено и составляет $1,12 \pm 0,22$, при этом в 50% случаев оно ниже 1,0.

Снижено содержание протеиногенных за счет незаменимых (в 1,2 раза) и гликогенных (в 1,4 раза), а также серосодержащих (в 1,8 раз) САК, что может свидетельствовать об обеднении фонда САК эритроцитов, следовательно – о снижении снабжения ими тканей организма. Вместе с тем, повышен уровень иммуноактивных (в 1,5 раза) и кетогенных (в 1,4 раза) САК, что имеет, возможно, адаптивный характер.

Концентрация ряда САК в эритроцитах группы, инфицированных коронавирусом, высоко достоверно снижена: цистеиновой кислоты (в 3,2 раза), треонина (в 1,6 раза), серина (в 1,9 раза), глутаминовой кислоты (в 2,4 раза), глицина (в 1,3 раза), валина (в 2,2 раза), метионина (в 2,1 раза). Уровень других САК оказался достоверно сниженным: аспарагина (в 1,6 раза), глутамина (в 1,6 раза), цитруллина (в 1,5 раза), изолейцина (в 2,0 раза), лейцина (в 1,7 раза), фенилаланина (в 1,4 раза), орнитина (в 1,5 раза) и аргинина (в 2,5 раза).

Таким образом, фонд САК в эритроцитах у больных коронавирусом оказывается разбалансированным, что, несомненно, ухудшает снабжение тканей организма аминокислотами, поскольку эритроциты регулируют и стабилизируют процесс обмена аминокислот между тканями и кровью.

Проведенное исследование показывает, что анализ свободных аминокислот весьма информативен при заболеваниях COVID-19, так как с его помощью оценивается наличие и уровень воспалительного процесса, степень повреждения печени, панкреатита, а также состояние щитовидной железы. SARS-CoV-2 долго сохраняется в организме человека, из чего можно сделать вывод о возможном рецидиве заболевания даже после его устранения, что вызывает значительные экономические и медицинские опасения. Поэтому представляется важным мониторить состояние белкового, в частности аминокислотного обмена не только в тяжелых случаях, но и при средней или легкой тяжести протекания заболевания.

Выводы

1. У больных коронавирусом имеют место значительные изменения фонда свободных аминокислот как сыворотки крови, так и эритроцитов.
2. Изменения клинических индексов по уровню свободных аминокислот крови подтверждают полиорганную природу влияния COVID-19 на организм.
3. Пул свободных аминокислот в эритроцитах у больных коронавирусом разбалансирован, что затрудняет полноценное снабжение тканей организма аминокислотами.
4. Анализ свободных аминокислот информативен при заболеваниях COVID-19, так как с его помощью оценивается наличие и уровень воспалительного процесса, степень повреждения печени, панкреатита, а также функциональное состояние щитовидной железы.

Литература:

1. КОЖОКАРУ, В., ГОЛБАН, Т., КУШНИР, О. и др. *Лечение тяжелых осложнений, вызванных коронавирусной инфекцией (COVID-19)*. Практическое руководство. Кишинев, 2020, 72 с. [Дата обращения: 17.06.2020] Доступно: https://msmps.gov.md/sites/default/files/ghid_practic_managementul_complicatiilor_severe_cauzate_de_covid-19_ru.pdf

2. GARAEVA, S., LEORDA, A., FURDUI, V., POSTOLATI, G., GUGLEA, V.. Unele aspecte ale metabolismului aminoacizilor în intoxicațiile endogene. În: *Studia Universitatis Moldaviae. Seria „Științe reale și ale naturii”*, 2019, nr.1, p.112-118.
3. ЛЕЛЕВИЧ, В.В., ШЕЙБАК, В.М., ПЕТУШОК, Н.Э. *Биохимия патологических процессов / Пособие для студентов лечебного факультета (специальность 1-79 01 01 Лечебное дело) и медико-диагностического факультета (специальность 1-79 01 04 Медико-диагностическое дело)*. Гродно: ГрГМУ, 2016. 136 с. ISBN 978-985-558-653-2
4. ГАРАЕВА, С.Н., РЕДКОЗУБОВА, Г.В., ПОСТОЛАТИ, Г.В. *Аминокислоты в живом организме*. Кишинев: АȘМ, 2009. 552 с.
5. CONDRAȚCHI, L. *Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică. / Teză de doctor în medicină*. Chișinău, 2009.
6. GARAEVA, O. *Caracterul modificării conținutului aminoacizilor liberi în sânge și urină la sportivii înotători în condiții stresogene. / Teză de doctor în biologie*. Chișinău, 2008.
7. DUMBRAVA, V.-T. *Bolile ficatului: scheme și tabele*. Vol.1. Chișinău, 2003. 329 p.
8. СЕВЕРИН, Е.С. *Биохимия: Учебник*. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2019. 768 с.
9. ЧОКИНЭ, В.К., ГАРАЕВА, С.Н., НЕВОЯ, А.В., ГАРАЕВА, О.И., БЕШЕТЯ, Т.С., ГЕОРГИУ, З.Б. Серосо-держательные аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. В: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2011, №3 (315), с.15-35.
10. OGER, E., LACUT, K., LE GAL, G. et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamins levels and independently associated with venous thromboembolism. Results from the EDITH study: A hospital – based case-control study. In: *J. Thromb. And Haematology*, 2006, no4, p.793-799.
11. ДОБРОПРАВОВ, В.А., СМЕРНОВ, А.В., ТРОФИМЕНКО, И.И. Роль гипергомоцистеинемии в развитии кардиоренального континуума. В: *Качество жизни. Мед.*, 2006, №4, с.55-59.
12. WANG, T.J., LARSON, M.G., VASAN, R.S. et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. In: *Nat. Med.*, 2011, no17(4), с.448-453.
13. ЛОЖКИН, С.Н., ТИКАНАДЗЕ, А.Д., ТЮРЮМИНА, М.И. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. В: *Вестн. интенс. терапии*, 2003, №4, с.18-24.
14. *Способ прогнозирования развития внутриутробной гипоксии плода*: Патент РФ 2007115317/15, Изобретатели: ТАРХАНОВА, А.Э., КОВАЛЬЧУК, Л.А., ПРОХОРОВ, В.Н. 23.04.2007(24). Опубликовано: 27.09.2008. Екатеринбург.
15. ZHANG, H., LI, H.B., LYU, J.R. et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. In: *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, no96, p.19-24.
16. ИЛЬЧЕНКО, Л.Ю., НИКИТИН, И.Г., ФЕДОРОВ, И.Г. COVID-19 и поражение печени. В: *Архив внутренней медицины*, 2020, №10(3), с.188-197.
17. НОВИКОВА, Н.А. *Молекулярные аспекты взаимодействия вирусов с клеткой: Учебное пособие*. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2015. 87 с.
18. BARRON, E., VAKHAI, C., KAR, P. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. In: *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2020, no8(10), p.813-822.
19. КОЛЕНЦОВА, О., УРМАНЦЕВА, А. *Несладкая жизнь: COVID-2019 может вызвать отсроченный диабет*. 2020. [Дата обращения 12.04.2021] Доступно: <https://iz.ru/1010423/olga-kolentcova-anna-urmantceva/nesladkaia-zhizn-covid-19-mozhet-vyzvat-otsrochennyi-diabet>
20. VUDU, L. Particularitățile metabolismului aminoacizilor la pacienții cu hipotiroidie. În: *Buletinul AȘM. Științe medicale*, 2014, nr.3 (44), p.201-208.
21. ГОРИНА, А.С., КОЛЕСНИЧЕНКО, Л.С., БОРМОТОВА, Н.Н. Содержание аминокислот и нейромедиаторов в сыворотке крови с синдромом дефицита внимания/гиперактивности. В: *Сибирский мед. ж.*, 2012, №2, с.82-84.
22. BREMNER, J.D., INNIS, R.B., SOUTHWICK, S.M. et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. In: *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, p.1120-1126.
23. ZIEGLER, C., ALLON, A.S., NYQUIST, S.K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. In: *Cell*, 2020, no181(5), p.1016-1035.
24. ЗБАРСКИЙ, Б.И., ДЕМИН, Н.Н. *Роль эритроцитов в обмене белков*. Москва: Изд-во АМН СССР, 1949. 167 с.
25. НОВИЦКИЙ, В.В., РЯЗАНЦЕВА, Н.В. Структурная дезорганизация мембраны эритроцитов как универсальная типовая реакция целостного организма при болезнях дисрегуляции. В: *Дисрегуляционная патология*, 2002, с.395-405.
26. КОМАРОВ, Ф.И., КОРОВКИН, В.Ф., МЕНЬШИКОВ, В.В. *Биохимические исследования в клинике*: Издательство: МЕДпресс-информ, 2001. 216 с. ISBN 5-7102-0268-1

Примечание: Работа выполнена в рамках проекта 20.70086.05/COV(70105): Инновационные продукты для борьбы с вирусом SARS-CoV-2 и снижения влияния пандемии.

Данные об авторах:

Федор СТРУТИНСКИЙ, доктор биологических наук, доцент; научный консультант Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: nutrivit@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-1034-5534

Ион МЕРЕУЦЭ, доктор медицинских наук, профессор; директор Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: ion.mereuta@usmf.md

ORCID: 0000-0002-9711-5351

Валентина ЧОКИНЭ, кандидат биологических наук, доцент; ведущий научный сотрудник Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: valentina.ciochina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0741-505X

Светлана ГАРАЕВА, кандидат биологических наук, доцент; старший научный сотрудник Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: garaeva.47@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9257-5818

Галина ПОСТОЛАТИ, научный сотрудник Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: galinapostolati@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8634-4856

Лилия ПОЛЯКОВА, кандидат биологических наук; старший научный сотрудник Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: bostan-lilia@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8212-096X

Марьяна ЧОКИНЭ, научный сотрудник Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: mciochina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1573-6358

Виктория БОГДАН, научный сотрудник Института физиологии и санокреатологии.

E-mail: victoriabogdan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5839-9363

Представлено 13.08.2021