

УДК 616.127-005.8-031.82-085:577.112.3  
DOI©О. Б. Яременко<sup>1</sup>, Н. Х. Іорданова<sup>1</sup>, Т. М. Кучмеровська<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ<sup>1</sup>  
Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, м. Київ<sup>2</sup>**ДИНАМІКА АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗІ СТІЙКОЮ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ КВЕРЦЕТИНОМ**

ДИНАМІКА АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗІ СТІЙКОЮ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ КВЕРЦЕТИНОМ – Застосування метаболічних кардіопротекторів (МК) в лікуванні пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) зі стійкою елевацією сегмента ST має на меті зниження летальності й поліпшення прогнозу хворих. Амінокислотний склад плазми крові (АСП) відбиває стан ендогенних механізмів кардіопротекції, регулює процеси фармакодинаміки і фармакокінетики препаратів та може бути корисним в оцінці ефективності МК при ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST. Метою роботи було вивчити можливості оцінки кардіопротекторного ефекту кверцетину за динамікою АСП у хворих на ГІМ зі стійкою елевацією ST.

ДИНАМІКА АМІНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПЛАЗМИ КРОВІ В БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СО СТОЙКОЙ ЭЛЕВАЦИЕЙ ST НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КВЕРЦЕТИНОМ – Применение метаболических кардиопротекторов (МК) в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) со стойкой элевацией сегмента ST имеет целью снижение летальности и улучшения прогноза больных. Аминокислотный спектр плазмы крови (АСП) отражает состояние эндогенных механизмов кардиопротекции, регулирует процессы фармакодинамики и фармакокинетики препаратов и может быть полезным в оценке эффективности МК при ОИМ со стойкой элевацией сегмента ST. Целью работы было изучить возможности оценки кардиопротекторного эффекта кверцетина по динамике АСП у больных с ОИМ со стойкой элевацией сегмента ST.

CHANGES OF AMINO ACID BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AS A RESULT OF TREATMENT BY QUERCETIN – The use of metabolic cardioprotectors is one of the ways to reduce mortality and improve the prognosis of patients (pts) with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). The plasma amino acids (PAA) reflect the individual state of endogenous cardioprotective mechanisms, regulate the pharmacodynamic and pharmacokinetic processes and can be used to estimate the efficacy of quercetin in patients with STEMI. The aim of this study was to examine of possibility of the assessment of quercetin cardioprotective effect by PAA dynamics in pts with STEMI.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST, кардіопротекція, амінокислотний спектр плазми крові, кверцетин.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда со стойкой элевацией сегмента ST, кардиопротекция, аминокислотный спектр плазмы крови, кверцетин.

**Key words:** acute ST-elevation myocardial infarction, cardioprotection, plasma amino acids, quercetin.

**ВСТУП** На сьогодні актуальною залишається проблема підвищення ефективності лікування гострого інфаркту міокарда (ГІМ) шляхом застосування як відомих, так і нових засобів метаболічної кардіопротекції [17, 18]. Серед метаболічних кардіопротекторів (МК) активно вивчають і застосовують у клінічній практиці флавоноїд "Кверцетин", який, крім потужної антиоксидантної дії [9], модулює шляхи нейрональної сигналізації [3]. У клінічних дослідженнях кверцетин продемонстрував здатність зменшувати зону некрозу міокарда, позитивно впливати на скорочувальну здатність і електричну активність міокарда при ГІМ [4,

5, 20]. Проте як відомо, ефективність МК залежить крім віку, статі, коморбідної патології, часу початку лікування, також від індивідуального стану ендогенних механізмів кардіопротекції [18] та від активності метаболічних процесів (метилування, глюкуронідації, сульфонування), в яких утворюються та набувають кардіопротекторних властивостей активні метаболіти МК [24]. Враховуючи вище зазначене, аналіз амінокислотного складу плазми крові (АСП), як субстрату та регулятора активності ферментів [12], є особливо важливим для прогнозування та оцінки ефективності застосування МК [10]. Крім впливу на фармакодинаміку і фармакокінетику МК, введено роль амінокислот у розвитку ендотеліальної дисфункції, міокардіального фіброзу, гіпертрофії кардіомиоцитів, патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) при ГІМ [22, 28].

Отже, динаміка АСП може бути маркером ефективності застосування кверцетину на ранніх термінах лікування аж до розвитку позитивних змін кардіогемодинаміки. Проте кількість відповідних публікацій обмежена.

Метою роботи було вивчити можливості оцінки кардіопротекторного ефекту кверцетину за динамікою АСП у хворих на ГІМ зі стійкою елевацією ST.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Робота базується на проспективному обстеженні 85 хворих на ГІМ зі стійкою елевацією ST віком від 34 до 74 років (середній вік (60,1±8,9) року), серед яких було 59 (69,4%) осіб чоловічої статі. Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарда Київської міської клінічної лікарні № 3 у період з жовтня 2006 року до червня 2011 року. Діагноз ГІМ зі стійкою елевацією ST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда із зубцем Q) [6] і рекомендаціями Європейської кардіологічної асоціації (2008). Середній час від появи перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації становив (12,7±9,1) год, тривалість стаціонарного лікування – в середньому (22,1±8,1) доби.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: підтверджений діагноз ГІМ зі стійкою елевацією ST у перші 3 доби від появи перших симптомів, вік до 74 років, відсутність ознак спонтанної ревазуляризації коронарної артерії, що зумовлює інфаркт, та письмова інформована згода пацієнтів на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були: проведення ревазуляризаційної терапії, наявність постійної форми фібриляції передсердь, гемодинамічно значущих вад клапанів серця, гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) IV стадії за класифікацією Т. Killip і J. Kimball (1969) в день госпіталізації, хронічної серцевої недостатності (ХСН) ІІБ-ІІІ стадії за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка, цукрового діабету (ЦД) 1 типу або тяжкої форми ЦД 2 типу в стадії декомпенсації, хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми, хронічної супутньої патології інших внутрішніх органів у стадії декомпенсації, рівень гемоглобіну <100 г/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв.

Усі хворі на ГІМ зі стійкою елевацією ST отримували медикаментозне лікування згідно із затвердженими стандартами, яке включало аспірин, нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини,  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), статини. Для усунення больового синдрому застосовували ненаркотичні та наркотичні анальгетики. Пацієнтам із ГЛШН II–III класу додатково призначали сечогінні засоби та інфузію нітрогліцерину, а при ГЛШН III класу за потребою – допамін у діуретичній дозі чи добутамін. При лікуванні порушень ритму застосовували аміодарон, лідокаїн.

Стандартне лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, включаючи визначення рівнів кардіоспецифічних ферментів та/або тропоніну I, коагулограму, розраховували ШКФ за формулою Кокрофта-Голта (1976).

Ступінь ішемічного пошкодження міокарда визначали за сумою елевацій і депресій сегмента ST (мм) на ЕКГ та сумарною кількістю відведень (з 12 стандартних), в яких спостерігали зміщення сегмента ST від ізолінії (в точці J) більше 1 мм: 1) сума елевацій сегмента ST  $\geq 1$  мм у 12 стандартних відведеннях, крім aVR ( $\Sigma$ ел.) в мм; 2) кількість стандартних відведень з елевацією сегмента ST  $\geq 1$  мм (N ел.); 3) сума елевацій та депресій сегментів ST  $\geq 1$  мм у 12 стандартних відведеннях, крім aVR ( $\Sigma$ ел./д.) в мм; 4) кількість стандартних відведень з елевацією та депресією сегменту ST  $\geq 1$  мм (N ел./д.).

Усім хворим в день госпіталізації та на 10 добу проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) з використанням ультразвукової системи "ALOKA SSD-1700" (Японія) за загальноприйнятою методикою (Х. Фейгенбаум, 1999). Порушення регіональної скоротливості оцінювали кількісно за індексом регіональної скоротливості ЛШ (ІРСЛШ) [7]. Головним критерієм відповіді на лікування вважали зміну маси життєздатного міокарда – динаміку ІРСЛШ з першої (ІРСЛШ<sub>1</sub>) по 10 добу госпітального періоду (ІРСЛШ<sub>10</sub>):  $\Delta$ ІРСЛШ = ІРСЛШ<sub>1</sub> - ІРСЛШ<sub>10</sub>. Зменшення ІРСЛШ на 10 добу на мінімальну величину  $\Delta$ ІРСЛШ = 1/16 (=0,0625) означало

перехід мінімум одного акінетичного сегмента ЛШ у стан гіпокінезу або одного гіпокінетичного сегмента в стан нормокінезу. Показник  $\Delta$ ІРСЛШ  $\geq 0,0625$  оцінювали як маркер позитивної відповіді на лікування. Хворі з  $\Delta$ ІРСЛШ  $< 0,0625$ , тобто з відсутністю динаміки або негативною динамікою ІРСЛШ, сформували підгрупи "не відповідачів".

У хворих було проведено дослідження вмісту 20 вільних амінокислот у плазмі венозної крові в день госпіталізації та на 10 день госпітального періоду методом іонообмінної рідинно-колункової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора "Mikrotechna" AAA-339 (Чехія) за класичною методикою Штейна і Мура [2]. Також було проаналізовано 18 амінокислотних індексів, у більшості з яких амінокислоти були субстратом і продуктом однієї хімічної реакції, а в інших – були об'єднані конкурентним механізмом транспорту в клітину.

Нормативні величини інструментальних і лабораторних показників отримано при обстеженні 17 практично здорових осіб, яких зіставили з хворими за віком і статтю.

Усіх хворих було рандомізовано за принципом послідовності госпіталізації в дві групи: основну групу та групу порівняння. В основну групу ввійшов 51 хворий, якому, крім стандартної медикаментозної терапії, додатково було призначено внутрішньовенну (в/в) форму інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину "Корвітин" (виробництва ЗАТ НВЦ "Борцагівський ХФЗ") за схемою: початкову дозу – 0,5 г препарату, розчиненого в 50 мл 0,9 % розчину NaCl, вводили в/в краплинно впродовж 30–45 хв, далі інфузію повторювали через 2 і 12 год у тій же дозі. На 2 і 3 доби препарат вводили інфузійно по 0,5 г з інтервалом 12 год, на 4 та 5 доби – в дозі 0,5 г з інтервалом 24 год. Групу порівняння склали 34 хворих, яким було призначено лише стандартну медикаментозну терапію. Сформовані групи не відрізнялись за вихідними демографічними клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними даними та частотою призначення базових медикаментозних засобів (табл. 1).

Статистичну обробку даних виконано з використанням пакетів статистичних програм StatSoft, Inc. (2004)

**Таблиця 1. Демографічні, клініко-анамнестичні, лабораторно-інструментальні дані на час госпіталізації та базисне лікування хворих на ГІМ зі стійкою елевацією ST**

Показник	Основна група (n=51)	Група порівняння (n=34)
1	2	3
Середній вік, роки (M $\pm$ $\sigma$ )	58,8 $\pm$ 9,1	62,1 $\pm$ 8,4
Чоловіча стать, n (%)	39 (76,5)	20 (58,8)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (M $\pm$ $\sigma$ )	27,4 $\pm$ 3,4	27,7 $\pm$ 2,9
Ожиріння (ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	11 (21,6)	7 (20,6)
Стенокардія напруги в анамнезі, n (%)	25 (49,0)	21 (61,8)
Попередня нестабільна стенокардія, n (%)	28 (54,9)	17 (50,0)
ГІМ в анамнезі, n (%)	7 (13,7)	5 (14,7)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	46 (90,2)	29 (85,3)
ХСН (I-IIA стадії), n (%)	29 (56,9)	18 (52,9)
Куріння, n (%)	28 (54,9)	17 (50,0)
ЦД, n (%)	3 (5,88)	3 (8,82)
Передня локалізація ГІМ, n (%)	29 (56,9)	16 (47,1)
Час від перших симптомів до моменту госпіталізації, год (M $\pm$ $\sigma$ )	11,6 $\pm$ 9,4	14,3 $\pm$ 8,4
ГЛШН, n (%)	29 (56,9)	15 (44,1)
Фібриляція шлуночків, n (%)	2 (3,92)	0
$\Sigma$ ел., мм (M $\pm$ $\sigma$ )	9,82 $\pm$ 10,94	8,09 $\pm$ 8,98
N ел., n (M $\pm$ $\sigma$ )	3,96 $\pm$ 2,37	3,76 $\pm$ 2,54
$\Sigma$ ел./д., мм (M $\pm$ $\sigma$ )	15,3 $\pm$ 12,2	12,2 $\pm$ 10,0
N ел./д., n (M $\pm$ $\sigma$ )	6,82 $\pm$ 2,98	6,42 $\pm$ 2,97
Гемоглобін, г/л (M $\pm$ $\sigma$ )	134,4 $\pm$ 16,8	130,4 $\pm$ 16,1

Продовження табл. 1

1	2	3
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ ( $M \pm \sigma$ )	9,72 $\pm$ 2,23	9,38 $\pm$ 4,18
Глюкоза, ммоль/л ( $M \pm \sigma$ )	5,80 $\pm$ 2,36	6,05 $\pm$ 2,34
ШКФ, мл/хв ( $M \pm \sigma$ )	86,1 $\pm$ 35,1	75,7 $\pm$ 25,9
Інгібітори АПФ, n (%)	27 (52,9)	18 (52,9)
$\beta$ -адреноблокатори, n (%)	46 (90,2)	30 (88,2)
Нефракціонований гепарин, n (%)	33 (64,7)	24 (70,6)
Низькомолекулярний гепарин, n (%)	35 (68,6)	21 (61,8)
Тієнопіридины, n (%)	19 (37,3)	12 (35,3)
Аспірин, n (%)	48 (94,1)	32 (94,1)
Статини, n (%)	47 (92,2)	27 (79,4)

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

STATISTICA 7.0. та MedCalc Statistical Software version 12.7.8. Кількісні показники представлено у вигляді середнього арифметичного та його стандартного квадратичного відхилення ( $M \pm \sigma$ ), категоріальні показники – у вигляді частот і відсотків (n, %). Достовірність розбіжностей середніх у незалежних сукупностях оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні для кількісних ознак та критерію  $\chi^2$  (з поправкою Йейтса, коли очікувані частоти показників були  $\leq 5$ ) для ознак, виміряних за номінальною шкалою. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена [8]. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За відсутності вірогідних відмінностей між вихідними значеннями систолічного артеріального тиску (САТ) ((138,3 $\pm$ 32,3) мм рт. ст. у групі лікування кверцетином проти (144,3 $\pm$ 33,3) мм рт. ст. в групі порівняння,  $p > 0,05$ ) при лікуванні кверцетином САТ на 3 добу знижувався на 12,6 % (проти зниження на 8,3 % у групі порівняння, різниця між групами  $p > 0,05$ ), а на 10 добу був нижчим на 15,2 % від вихідного значення (проти 13,9 % у групі порівняння,  $p > 0,05$ ). Внаслідок цієї тенденції значення САТ на 3 і 10 доби у хворих в групі лікування кверцетином були вірогідно нижчими порівняно з такими в групі порівняння (відповідно (120,9 $\pm$ 22,5) мм рт. ст. проти (132,4 $\pm$ 19,6) мм рт. ст.,  $p < 0,01$ , та (117,3 $\pm$ 14,1) мм рт. ст. проти (124,3 $\pm$ 15,0) мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Ці дані підтверджують результати експериментальних досліджень, у яких кверцетин знижував АТ у гіпертензивних тварин за відсутності такого впливу на АТ у нормотензивних тварин, що пов'язують з ендотеліозалежним вазодилатуючим впливом метильованого метаболіту кверцетину – ізорамнетину [24, 29].

За частотою виникнення ускладнень госпітального періоду групи не мали вірогідних відмінностей.

Аналіз АСП виявив, що за відсутності вірогідних відмінностей між групами за вихідними рівнями амінокислот, після лікування в основній групі не відбувалось вірогідного зростання рівнів усіх амінокислот, на відміну від групи порівняння, в якій спостерігалась тенденція до збільшення рівнів усіх амінокислот (для аргініну, цистеїну та ізолейцину така динаміка була статистично вірогідною – їх концентрації збільшувались у 2,1 раза,  $p < 0,01$ , на 26,2 %,  $p < 0,05$ , і на 88,9 %,  $p < 0,05$  відповідно). Наслідком таких змін були вірогідно вищі рівні більшості амінокислот (крім орнітину, глютамінової кислоти, гліцину та цистеїну) на 10 добу лікування у хворих в групі порівняння, порівняно з хворими, які отримували кверцетин. У групі порівняння рівень сумарної аміноацидемії на 10 добу був на 52 % більшим, ніж в основній групі ((56,12 $\pm$ 15,58) мг/дл проти (36,92 $\pm$ 26,51) мг/дл,  $p < 0,01$ ). Як відомо, загальна гіпераміноацидемія відбуває порушення процесів транспорту амінокислот в клітини [16], залежить від глибини електролітного дисбалансу та корелює з тяжкістю енергетичного дефіциту [1,

19]. Підтвердженням цього припущення можна вважати динаміку ІРСЛШ (ДІРСЛШ), аналіз якої показав, що застосування кверцетину супроводжувалось вираженим збільшенням середніх величин маси життєздатного міокарда (0,078 $\pm$ 0,234 порівняно з 0,007 $\pm$ 0,295 у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), і кількість хворих із позитивною динамікою ІРСЛШ була вірогідно більшою в основній групі порівняно з групою порівняння (60,8 проти 38,2 %,  $p < 0,05$ ).

За демографічними, анамнестичними, вихідними клінічними, інструментальними та загальнолабораторними показниками підгрупи відповідачів та невідповідачів у групах з різним лікуванням вірогідно не відрізнялись. Аналіз вихідних рівнів амінокислот не виявив відмінностей між підгрупами відповідачів та невідповідачів в основній групі. У групі порівняння у відповідачів, порівняно з невідповідачами, спостерігали вірогідно вищі (на 43–62,9 %) рівні гістидину, аргініну, серину, гліцину, аланіну, валіну, метіоніну, лейцину, тирозину, фенілаланіну, а також більший сумарний рівень амінокислот ((52,66 $\pm$ 13,53) проти (33,33 $\pm$ 21,51) мг/дл,  $p < 0,05$ ). Зазначене вище свідчить, що вихідна гіпераміноацидемія як така не може бути маркером прогнозу перебігу захворювання та ефективності лікування.

При цьому невідповідачі основної групи вірогідно не відрізнялись за АСП від невідповідачів групи порівняння (за винятком рівня аргініну – (1,474 $\pm$ 0,751) проти (0,899 $\pm$ 0,572) мг/дл,  $p < 0,05$ ), що може свідчити про подібний вихідний стан окремих ендогенних кардіопротекторних систем.

На 10 добу лікування у хворих-відповідачів основної групи відбувалось вірогідне збільшення рівня серину ((1,563 $\pm$ 0,884) мг/дл проти (2,077 $\pm$ 1,434) мг/дл,  $p < 0,05$ ), а у невідповідачів – вірогідне зменшення рівня глютаміну ((5,844 $\pm$ 3,242) мг/дл проти (2,327 $\pm$ 2,189) мг/дл,  $p < 0,05$ ). Абсолютні концентрації всіх інших амінокислот у відповідачів та невідповідачів основної групи залишались без статистично вірогідної динаміки. У свою чергу, в групі порівняння у хворих-невідповідачів на 10 добу лікування спостерігали вірогідне зростання рівня аргініну в 3,3 раза ((0,899 $\pm$ 0,572) мг/дл проти (2,931 $\pm$ 0,637) мг/дл,  $p < 0,05$ ), а у хворих-відповідачів – зростання рівня цистеїну в 2,2 раза ((0,239 $\pm$ 0,153) мг/дл проти (0,524 $\pm$ 0,235) мг/дл,  $p < 0,05$ ). При цьому концентрації інших амінокислот залишались без вірогідної динаміки.

Більш інформативним щодо передбачення та оцінки ефекту лікування виявився аналіз динаміки амінокислотних співвідношень. Він виявив, що у відповідачів основної групи були значно більшими вихідні співвідношення глютамін/аргінін (у 2,5 раза,  $p < 0,001$ ), глютамінова кислота/аспарагінова кислота (в 2,2 раза,  $p < 0,001$ ), лізин/аргінін (на 81,1%,  $p < 0,0001$ ), порівняно зі здоровими особами, на відміну від невідповідачів, у яких не було такої відмінності з групою здорових осіб (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка співвідношень амінокислот у плазмі крові хворих на ГІМ зі стійкою елевацією ST, яким додатково призначали кверцетин

Показник	Здорові особи, n=17	Відповідачі		Невідповідачі	
		перша доба	десята доба	перша доба	десята доба
Аргінін/орнітин	2,005±0,742	0,989±1,690 <sup>@@@</sup>	0,762±0,411 <sup>@@@</sup>	1,172±0,794 <sup>@</sup>	1,035±0,190 <sup>@@@#</sup>
Глутамінова кислота/глутамін	1,613±2,373	1,302±1,169	1,582±1,174	0,929±0,617	1,805±0,787 <sup>*</sup>
Глутамін/аргінін	2,188±1,451	5,521±4,343 <sup>@@@</sup>	4,236±4,332 <sup>@</sup>	5,467±4,293	1,639±0,798 <sup>*</sup>
Глутамінова кислота/аргінін	1,485±1,002	4,840±3,132 <sup>@@@</sup>	5,039±6,058 <sup>@@@</sup>	3,610±2,343 <sup>@</sup>	2,472±0,572 <sup>@</sup>
Аргінін + гліцин/орнітин	4,394±1,154	2,633±2,069 <sup>@@@</sup>	2,168±3,111 <sup>@@@</sup>	2,768±1,356 <sup>@@@</sup>	2,359±0,311 <sup>@@@</sup>
Аспарагінова кислота/аланін	0,243±0,086	0,186±0,070	0,247±0,100 <sup>*</sup>	0,199±0,074	0,295±0,064 <sup>*</sup>
Треонін/гліцин	0,703±0,327	0,533±0,212	0,552±0,241	0,521±0,062	0,521±0,145
Гліцин/серин	1,660±0,722	1,450±0,307	2,698±3,884	1,305±0,153	1,194±0,162
Аспарагінова кислота/треонін	0,541±0,218	1,105±1,675	0,663±0,226	0,744±0,240 <sup>@</sup>	0,981±0,335 <sup>@#</sup>
Глутамінова кислота/аспарагінова кислота	3,618±1,573	7,784±4,135 <sup>@@@</sup>	5,573±2,494 <sup>**</sup>	5,839±3,590	4,192±1,464 <sup>*</sup>
Лізин/аргінін	1,293±0,370	2,342±1,030 <sup>@@@</sup>	3,456±3,739 <sup>@@@</sup>	2,169±1,325	1,533±0,388 <sup>#</sup>
Цистеїн/метіонін	1,379±0,770	2,945±2,616	7,849±16,132 <sup>@</sup>	1,874±0,950	2,686±1,461 <sup>@</sup>
Фенілаланін/тирозин	1,437±0,593	1,703±0,767	1,397±0,695 <sup>*</sup>	2,406±0,740 <sup>@#</sup>	2,389±0,646 <sup>@##</sup>
Гомоцистеїн/метіонін	0,237±0,165	0,297±0,209	0,576±1,005	0,242±0,125	0,168±0,125
Гомоцистеїн/цистеїн	0,217±0,207	0,294±0,553	0,116±0,073	0,165±0,101	0,072±0,051
Ізолейцин/фенілаланін	0,604±0,250	0,482±0,243	0,584±0,308	0,500±0,097	0,481±0,226 <sup>*</sup>
Лейцин/фенілаланін	1,284±0,332	1,413±0,491	1,020±0,452	1,245±0,145	1,320±0,170

Примітка: 1) \* – p<0,05, \*\* – p<0,001 порівняно з даними першої доби в цій же підгрупі;

2) # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з даними тієї ж доби в підгрупі відповідачів;

3) @ – p<0,05, @@ – p<0,01, @@@ – p<0,001, @@@@ – p<0,0001 порівняно зі здоровими особами.

Як видно з таблиці 2, у хворих-невідповідачів на лікування кверцетином виявлялись вірогідно більші, порівняно зі здоровими особами, вихідні співвідношення аспарагінова кислота/треонін (на 37,5 %, p<0,05) та фенілаланін/тирозин (на 67,4 %, p<0,01), причому вони зберігались підвищеними і після лікування. У підгрупі відповідачів суттєвих відмінностей цих співвідношень, порівняно з контролем, не було. Зміни інших амінокислотних співвідношень у підгрупах відповідачів та невідповідачів були майже тотожними за спрямованістю та вираженням. Співвідношення фенілаланін/тирозин було єдиним, за вихідною величиною якого вірогідно різнились підгрупи відповідачів і невідповідачів у першу добу госпітального періоду (1,703±0,767 проти 2,406±0,740 відповідно, p<0,01). Слід зазначити, що підвищення співвідношення фенілаланін/тирозин у хворих на ГІМ було виявлено й іншими дослідниками [23]. Ми також встановили наявність негативних кореляційних зв'язків між величиною співвідношення фенілаланін/тирозин і показниками систолічного, діастолічного і середнього АТ в першу добу госпітального періоду (відповідно  $r = -0,23$ , p<0,05;  $r = -0,32$ , p<0,05;  $r = -0,29$ , p<0,05), що також підтверджують дані Мурґ С. та співавт. [23]. На тлі лікування кверцетином співвідношення фенілаланін/тирозин у відповідачів вірогідно зменшувалось (на 18,0 %, p<0,05), на відміну від невідповідачів, у яких воно залишалось незмінним і суттєво вищим порівняно з контролем. Під впливом лікування з додаванням кверцетину співвідношення глутамінова кислота/аспарагінова кислота знизувалось, а співвідношення аспарагінова кислота/аланін зростало як в підгрупі відповідачів, так і у невідповідачів без вірогідних відмінностей між підгрупами. Крім того, у невідповідачів на лікування кверцетином, на відміну від відповідачів, збільшувалось співвідношення глутамінова кислота/глутамін (на 94,2 %, p<0,05) та зменшувались співвідношення глутамін/аргінін (в 3,34 раза, p<0,05) та ізолейцин/фенілаланін (на 3,8 %, p<0,05). В одному з клінічних досліджень [13], оцінюючи вихідні значення і динаміку

співвідношення ізолейцин/фенілаланін у плазмі крові хворих на ГІМ, автори дійшли висновку, що збільшення цього співвідношення на тлі лікування до рівня здорових осіб може вважатись маркером ефективності призначеної терапії. В нашому дослідженні відсутність зростання (зниження) співвідношення ізолейцин/фенілаланін також асоціювалось з відсутністю позитивної динаміки ІРСЛШ на 10 добу госпітального періоду.

Водночас, у групі порівняння відповідачі та невідповідачі різнились між собою лише за вихідним значенням співвідношення цистеїн/метіонін в плазмі крові (0,530±0,376 проти 3,329±3,944, p<0,05). Як у хворих-відповідачів, так і у невідповідачів не було виявлено статистично вірогідних змін значень співвідношень амінокислот у відповідь на стандартне лікування.

Враховуючи, що в основній групі вірогідні відмінності між підгрупами відповідачів і невідповідачів як в першу, так і на 10 доби госпітального періоду були лише за співвідношенням фенілаланін/тирозин, можна припустити, що саме це амінокислотне співвідношення є найбільш специфічним для прогнозування та оцінки ефективності лікування кверцетином. Цей препарат реалізує один із найважливіших своїх кардіопротекторних ефектів через попередження зниження активності eNOS [14, 25, 27]. В клінічних дослідженнях співвідношення фенілаланін/тирозин розглядається як маркер дефіциту тетрагідробіоптерину (BH4) [21, 23], який є кофактором eNOS, і, відповідно, дефіцит BH4 веде до зниження активності ензиму [11]. Наслідком цього є збільшення продукції супероксид-аніону і вазоконстрикторних ефектів останнього на тлі нестачі оксиду азоту [15]. Отже, пацієнти з більшим вихідним співвідношенням фенілаланін/тирозин в плазмі, ймовірно, мають дефіцит BH4, за умов якого кверцетин не може повною мірою реалізувати свій вплив на активність eNOS. Це може пояснити відсутність позитивної динаміки ІРСЛШ на тлі лікування кверцетином у хворих з підвищеним вихідним значенням співвідношення фенілаланін/тирозин (підгрупа невідповідачів). Зниження

величини цього співвідношення до рівня здорових осіб може розглядатись як додатковий маркер ефективності застосування кверцетину у хворих на ГІМ зі стійкою елевацією ST.

**ВИСНОВКИ** Додавання кверцетину до стандартної фармакотерапії при ГІМ зі стійкою елевацією ST супроводжується збільшенням маси життєздатного міокарда та позитивною динамікою ІРСЛШ у 60,8 % хворих, що в 1,6 раза частіше порівняно зі стандартною терапією. Стандартна терапія ГІМ зі стійкою елевацією ST не супроводжується зменшенням рівня сумарної гіпераміноацидемії, що може свідчити про збереження порушень процесів транспорту амінокислот в клітини на 10 добу лікування. Для оцінки ефективності лікування кверцетином найбільше значення серед показників АСП має співвідношення фенілаланін/тирозин, що узгоджується з особливостями фармакодинаміки препарату. Менше значення цього співвідношення до лікування є предиктором більш повної реалізації кардіопротекторного ефекту кверцетину, і його подальше зниження асоціюється зі збільшенням маси життєздатного міокарда.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аминокислоти в медицині / [Западнюк В. И., Купраш Л. П., Заика М. У. и др.]. – Киев : Здоров'я, 1982. – 200 с.
2. Козаренко Т. Д. Ионообменная хроматография аминокислот / Т. Д. Козаренко. – Новосибирск : Наука, 1975. – 134 с.
3. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квертин / [Максютина Н. П., Мойбенко А. А., Мохорт Н. А. и др.]; под ред. А. А. Мойбенко. – К. : Наукова думка, 2012. – 274 с.
4. Кардиозащитное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца / [А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Ж. В. Брыль и др.] // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 2. – С. 48–55.
5. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю / О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, О. І. Іркін та ін. // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 4(78). – С. 34–37.
6. Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q) : наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія" [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6057>
7. Фейгенбаум Х. Эхокардиография; 5-е изд. / пер. с англ. под ред. В. В. Митькова; Х. Фейгенбаум. – Москва : Видар, 1999. – 512 с.
8. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник / А. А. Халафян. – М. : ООО "Бином-Пресс", 2008. – 512 с.
9. Akhlaghi M. Preconditioning and acute effects of flavonoids in protecting cardiomyocytes from oxidative cell death / M. Akhlaghi, B. Bandy // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 782321, 9 pages – doi:10.1155/2012/782321
10. Bachmann C. Interpretation of plasma amino acids in the follow-up of patients: the impact of compartmentation / C. Bachmann // J. Inher. Metab. Dis. – 2008. – Vol. 31(1). – P. 7–20.
11. Tetrahydrobiopterin in Cardiovascular Health and Disease (review) / J. K. Bendall, G. Douglas, E. McNeill [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2014. – Vol. 20. – № 18. – P. 3040–3077.
12. Bernini R. A Convenient and safe O-methylation of flavonoids with dimethyl carbonate (DMC) / R. Bernini, F. Crisante, M. C. Ginnasi // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – P. 1418–1425.
13. Bodmann K. F. Plasma amino acid concentrations and isoleucine-phenylalanine quotient in patients with acute myocardial infarct during amino acid infusion [Електронний ресурс] / K. F. Bodmann, P. Jurgens // Med Klin (Munich). – 1997. – Vol. 92(7). – P. 376–380. – Режим доступу до журн.: <http://www.medscape.com/medline/abstract/9324620>
14. Partial role of nitric oxide in infarct size limiting effect of quercetin and rutin against ischemia-reperfusion injury in normal and diabetic rats / S. R. Challa, A. Akula, S. Metla [et al.] // Indian. J. Exp. Biol. – 2011. – Vol. 49. – № 3. – P. 207–210.
15. Cunningham C. Tetrahydrobiopterin: pleiotropic roles in cardiovascular pathophysiology / C. Cunningham, K. M. Channon // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 1872–1877.
16. Cynober L. A. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance // Nutrition. – 2002. – Vol. 18. – № 9. – P. 761–766.
17. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology / D. J. Hausenloy, H. E. Bötter, G. Condorelli [et al.] // Cardiovascular Research. – 2013. – Vol. 98. – P. 7–27.
18. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic / G. Heusch // Lancet. – 2013. – Vol. 281. (Issue 9861). – P. 166–175.
19. Extracellular Amino Acids as Markers of Myocardial Ischemia during Cardioplegic Heart Arrest / C. Kennergren, V. Mantovani, P. Lönnroth [et al.] // Cardiology. – 1999. – Vol. 91. – № 1. – P. 31–40.
20. Malishevskaja I. V. Therapeutic efficacy of quercetin in patients with is ischemic heart disease with underlying metabolic syndrome / I. V. Malishevskaja, T. A. Ilashchuk, I. V. Okipniak // Georgian Med. News. – 2013. – Vol. 225. – P. 67–71.
21. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with elevated phenylalanine to tyrosine ratios / H. Mangge, W. J. Schnedl, S. Schreöcksnadel [et al.] // Pteridines. – 2013. – Vol. 24. – P. 51–55.
22. Serum thiols and cardiovascular risk scores: a combined assessment of transsulfuration pathway components and substrate/product ratios [Електронний ресурс] / A. A. Mangoni, A. Zinellu, C. Carru [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2013. – Vol. 11. – P. 99. – Режим доступу до журн.: <http://www.translational-medicine.com/content/11/1/99>
23. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / C. Murr, T. B. Grammer, A. Meinitzer [et al.] // Journal of Amino Acids. – 2014. – Vol. 2014, Article ID 783730, 6 pages. – Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/783730>
24. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin (review) / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Jimenez [et al.] // Pharmacological Reports. – 2009. – Vol. 61. – P. 67–75.
25. Piper H. M. Reducing the impact of myocardial ischaemia/reperfusion injury / H. M. Piper, D. Garcia-Dorado // Cardiovascular Research. – 2012. – Vol. 94. – P. 165–167.
26. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / F. van de Werf, C. J. Bax, A. Betriu [et al.]. // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909–2945.
27. Effects of quercetin on gene and protein expression of NOX and NOS after myocardial ischemia and reperfusion in rabbit [Електронний ресурс] / L. L. Wan, J. Xia, D. Ye [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 27. – № 1. – P. 28–33. – Режим доступу до журн.: doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00071.x.
28. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress / X. Wang, L. Cui, J. Josepha [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol. 52. – № 3. – P. 753–760.
29. Synthesis and anti-hypertensive effects of the twin drug of nicotinic acid and quercetin tetramethyl ether / Z. Wang, L. Yang, S. Cui [et al.] // Molecules. – 2014. – Vol. 19. – P. 4791–4801.

Отримано 20.10.15