

**СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ В ДИАГНОСТИКЕ,
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОМ ПОДДЕРЖАНИИ И ФОРМИРОВАНИИ
ЗДОРОВЬЯ**

**Чокинэ В.К., Гараева С.Н., Невоя А.В., Гараева О.И.,
Бешетя Т.С., Георгиу З.Б.**

Институт физиологии и санокреатологии Академии наук Молдовы

Сформулированное с позиции санокреатологии академиком Ф.И. Фурдуй [42] понятие «здоровье» показало необходимость выявления биологических маркеров состояния здоровья и разработки на их основе новых санокреатологических методов укрепления и поддержания здоровья.

Основополагающим методологическим принципом санокреатологии является единый подход к оценке морфофункционального состояния различных органов и систем, предполагающий использование для тестирования здоровья одних и тех же критериев и тестов [43].

Выявление новых биохимических маркеров, в сочетании с разработкой аналитических технологий, создало возможность для внедрения в клинику целого ряда новых методов лабораторной диагностики состояния здоровья. Появление автоматических анализаторов аминокислот вызвало не только переворот в биохимии белков, но и существенно улучшило диагностику метаболических нарушений аминокислотного обмена: конкретизированы критерии контроля диетического лечения и расширены возможности генетической профилактики; уточнена не только диагностика уже известных патологий, но и определены новые, до этого времени неизвестные, метаболические синдромы.

Функциональное состояние организма определяется характером обменных процессов, их стабильностью и уравниваемостью, а выпадение любого звена метаболизма ведет к цепной реакции взаимосвязанных расстройств [41]. Аминокислоты (АК), поступающие в организм человека и животных с пищей, занимают центральное место в азотистом обмене, обеспечивая синтез собственных белков, нуклеиновых кислот, ферментов, многих коферментов, гормонов и других биологически активных веществ. Аминокислоты используются также как источники энергии, включаясь в катаболизм. Аминокислотам принадлежит связующая роль в интеграции основных метаболических процессов, поскольку, уровень свободных аминокислот и их производных является регулирующим фактором многих узловых звеньев метаболизма [7, 12, 15, 24, 65].

Исследования последних лет указывают, что нарушение метаболизма аминокислот, особенно серосодержащих, сказывается достаточно ощутимо на здоровье человека [12, 24]. Так, нарушение метаболизма метионина приводит к тяжелым наследственным болезням, что связано с его влиянием на эпигенетическую регуляцию экспрессии многих генов, в том числе, в митохондриях [17]. И если ранее, нарушения метаболизма метионина рассматривались как причина лишь мультифакториальных пороков ЦНС, то в настоящее время можно говорить о его системном влиянии на здоровье и о значительной роли метилирования в поддержании здоровья человека.

Действительно, биологическая роль серы исключительно велика [5-7, 14, 32, 41]. Сера входит в состав серосодержащих аминокислот, биологически активных веществ (гистамина, биотина, липоевой кислоты и др.). Сера обеспечивает в клетке такой тонкий и сложный процесс, как передача энергии: переносит электроны, принимая на свободную орбиталь один из не спаренных электронов кислорода. В активные центры молекул ряда ферментов входят сульфгидрильные (SH-группы) органических соединений, участвующие во многих ферментативных реакциях, в том числе, в создании и стабилизации нативной трехмерной структуры белков, а в некоторых случаях – непосредственно как каталитические центры ферментов. SH-группы обладают высокой и разнообразной реакционной способностью: легко окисляются с образованием дисульфидов, сульфеновых, сульфиновых или сульфокислот; легко вступают в реакции алкилирования, ацилирования,

тиолдисульфидного обмена, играют важную роль в биохимических процессах. Тиоловые группы кофермента А, липоевой кислоты участвуют в ферментативных реакциях образования и переноса ацильных остатков, связанных с метаболизмом липидов и углеводов; тиоловые группы глутатиона – в осуществлении его коферментных функций, в обезвреживании чужеродных органических соединений и восстановлении перекисей. SH-группы входят в состав активных центров ряда ферментов, участвуют в их каталитическом действии, в связывании субстратов, коферментов и ионов металлов. Блокирование тиоловых групп при помощи специфичных реагентов вызывает частичное или полное торможение активности многих ферментов.

Сера поступает в организм с пищевыми продуктами, в составе неорганических и органических соединений, а большая их часть - в составе серосодержащих АК: незаменимой аминокислоты метионина, а также цистеина и цистина, которые активно участвуют в метаболических процессах организма. Так, наиболее тесная корреляция состояния различных звеньев иммунитета выявлена именно с серосодержащими аминокислотами. С уровнем их содержания связаны не только клеточный и гуморальный иммунитет, но и активация лимфоцитов. Авторы делают вывод об однонаправленном влиянии данной функциональной группы аминокислот на состояние иммунного ответа, особенно в связи с тем, что эти аминокислоты обладают выраженным антиоксидантным действием, участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, коллагена и других белков [4].

В настоящем сообщении мы остановимся на 3-х продуктах обмена метионина, содержащих сульфгидрильные группы, биологическая роль которых в последние годы была раскрыта более полно. К ним относятся: гомоцистеин, таурин и трипептид глутатион.

Гомоцистеин, $(\text{CH}_2\text{SHCH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH})$ – 4,4'-дитио-бис-(2-амино-масляная) кислота, продукт метаболизма метионина (рис.1).

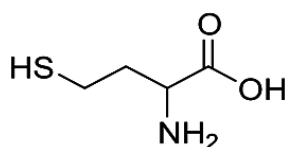


Рисунок 1. Структурная формула гомоцистеина.

Гомоцистеин образуется в цикле метаболизма незаменимой для человека аминокислоты метионина путем ее деметилирования в многостадийном процессе (рис.2).

Метионин алкилируется АТФ с образованием S-аденозилметионина. Затем при помощи энзима цитинозил-5-метилтрансферазы S-аденозилметионин передаёт свою метильную группу на цитозин в ДНК, образуя аденозилгомоцистеин. Энзим аденозилгомоцистеиназа катализирует гидролиз этого продукта до образования гомоцистеина. В этих реакциях образуются гомоцистеин и важнейший промежуточный продукт S-аденозилметионин, главный источник метильных групп для синтеза белков, пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и других биологически активных веществ [5, 41, 44].

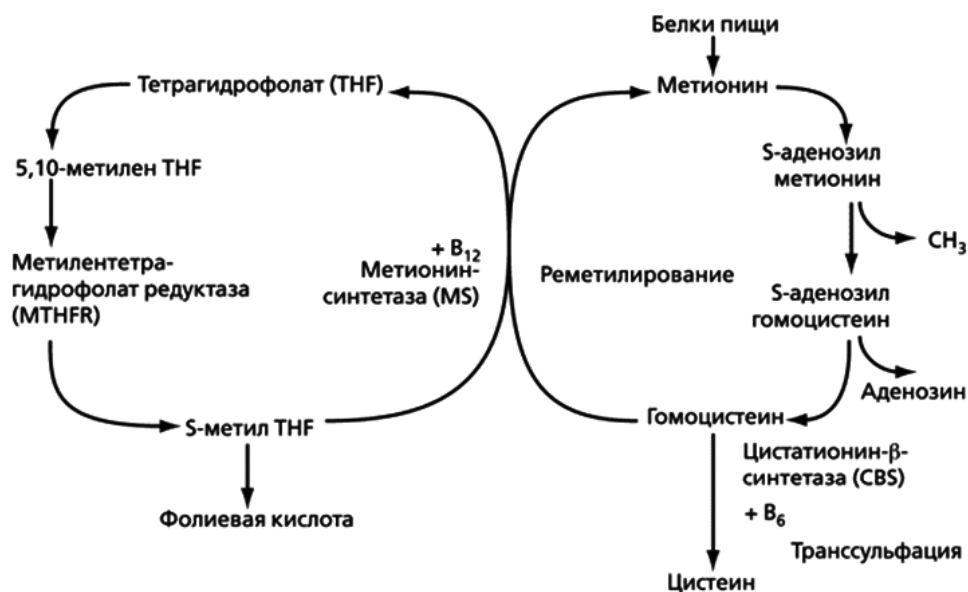


Рисунок 2. Метаболизм гомоцистеина

В случае избытка гомоцистеина в здоровом организме он превращается обратно в метионин путем реметилирования в присутствии донора метильной группы 5-метилтетрагидрофолата (производного фолиевой кислоты). Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит производное витамина B₁₂ -метилкобаламин. Таким образом, кофакторами ферментов, осуществляющих эти превращения, являются фолиевая кислота и витамины группы В. Гомоцистеин является промежуточным звеном не только в цикле метионина, но и фолатов [9, 19]. Реакция, катализируемая метионинсинтетазой, является частью цикла, в котором синтезируются активные фолаты, необходимые для синтеза предшественников ДНК и РНК (пуриновых и пиримидиновых оснований). Особенно чувствительны к нарушению синтеза нуклеиновых кислот быстро делящиеся клетки, в первую очередь, клетки кроветворной ткани. Недостаточность поступления с пищей, так называемых, анемических витаминов B₁₂ и фолиевой кислоты приводит к уменьшению синтеза активных фолатов, и, следовательно, к развитию макроцитарной анемии. В некоторых тканях, в основном в печени, возможен альтернативный, независимый от витаминов B₁₂ и фолиевой кислоты, путь реметилирования гомоцистеина с участием бетаина и бетаингомоцистеинметилтрансферазы [3].

Таким образом, нарушения превращения гомоцистеина в метионин и цистеин приводят к повышению уровня гомоцистеина в плазме крови.

В плазме крови гомоцистеин присутствует в 3-х молекулярных формах: свободный гомоцистеин, свободный окисленный гомоцистеин и гомоцистеин, связанный с белком, главным образом, с альбуминами. Выявлено, что при гипергомоцистеинемии гомоцистеин связывается не с альбуминовыми (как у здорового человека), а с глобулиновыми фракциями плазмы крови, в частности, с α-2-микроглобулином. При этом гомоцистеин образует очень прочные

смешанные дисульфиды белков, которые могут быть полностью восстановлены только в более жестких условиях, чем другие дисульфиды [9].

Относительно нормы содержания гомоцистеина в плазме крови в настоящее время нет единого мнения. По данным одних авторов гомоцистеин в норме составляет от 10 до 14 мкм/л [44, 61, 77] (рис.3).

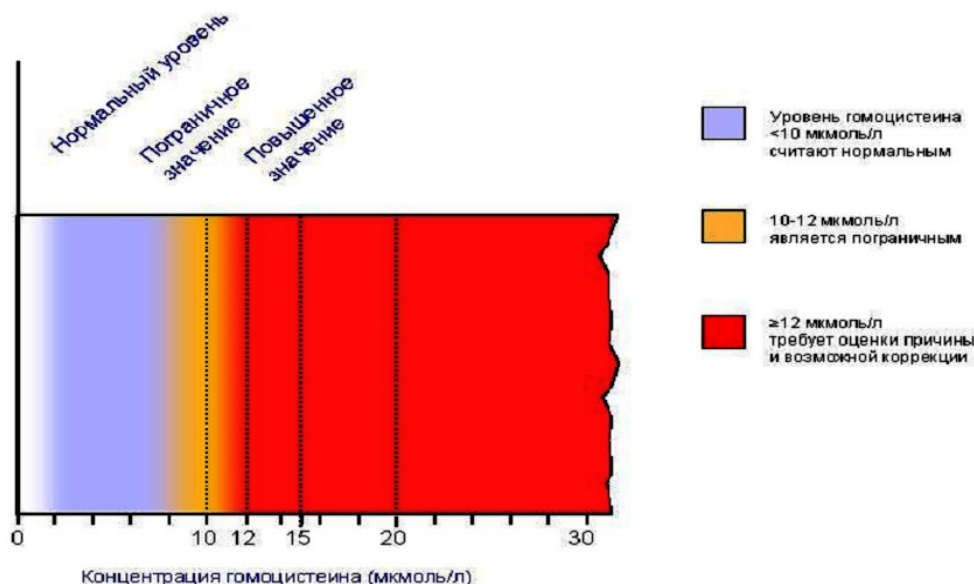


Рисунок 3. Рекомендации по интерпретации уровня гомоцистеина в плазме крови [44]

По данным других авторов содержание гомоцистеина для детей 2-10 лет в плазме составляет 3,3-8,3 мкм/л, для детей 11-15 лет - 4,7-10,3 мкм/л, для 16-18 лет 4,7-11,3 мкм/л [79]. У взрослых верхняя граница нормального содержания гомоцистеина находится в пределах 12-15 мкм/л [36]. Кроме того, содержание гомоцистеина в плазме крови подчиняется циркадианному ритму [61].

Концентрация гомоцистеина в плазме крови коррелирует с возрастом и полом [69]. У взрослых, по сравнению с детьми, содержание гомоцистеина повышено в два раза. В течение жизни уровень гомоцистеина в крови постепенно повышается, коррелируя с концентрацией креатинина, витамина В₁₂ и фолата. Постепенное нарастание уровня гомоцистеина с возрастом некоторые исследователи объясняют снижением функции почек. У мужчин его концентрация на 20% выше, чем у женщин (соответственно, 11 и 9 мкм/л.). Более низкий уровень гомоцистеина у женщин связывают отчасти с различиями в питании и отчасти - с гормональными различиями женщин и мужчин. У женщин скорость нарастания уровня гомоцистеина выше, чем у мужчин [44].

При содержании гомоцистеина в плазме крови выше 15 мкм/л диагностируется гипергомоцистеинемия [36]. При концентрации гомоцистеина в плазме крови 15–30 мкм/л диагностируется умеренная гипергомоцистеинемия; при 30–100 мкм/л – гипергомоцистеинемия средней тяжести, а выраженная гипергомоцистеинемия

– свыше 100 мкм/л [1]. Умеренная гипергомоцистеинемия, в возрасте до 40 лет, как правило, протекает бессимптомно. Однако, результаты многочисленных исследований, проведенных в последние годы показали, что даже уровень гомотеина 10-12 мкм/л, являющихся нормой для лиц старше 50 лет, при наличии сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек и др) и ряда других факторов риска, следует квалифицировать как умеренную гипергомоцистеинемии [44]. Литературные данные относительно содержания гомотеина в моче отсутствуют.

Во время нормально протекающей беременности уровень гомотеина в плазме крови имеет тенденцию к снижению, что благоприятствует плацентарному кровообращению. Это снижение происходит обычно на границе первого и второго триместров беременности, затем уровень гомотеина в плазме крови остается относительно стабильным и приходит к норме через 2-4 дня после родов [2].

В результате окисления гомотеина в плазме крови образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород [11, 19]. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, снижение эластичности внутрисосудистой выстилки и интенсивное окисление липопротеидов низкой плотности. Гомотеин также угнетает синтез оксида азота, расширяющего кровеносные сосуды, и сульфатированных гликозаминогликанов. Наконец, гомотеин усиливает синтез интерлейкина-6, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке. В результате формируется тромбоваскулярная патология, ведущая к тромбу или к разрыву сосуда, со всеми возможными последствиями (в том числе инсульт, инфаркт миокарда, эмболия в легкое и даже летальный исход) [3]. У мужчин с уровнем гомотеина, превышавшим верхнюю границу нормы на 12%, выявлено трехкратное увеличение риска инфаркта миокарда. Увеличение содержания гомотеина сыворотки на каждые 5 мкм/л свыше 10 мкм/л приводит к возрастанию риска коронарной патологии у мужчин на 60% и на 80% – у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50%, как у мужчин, так и у женщин. Поэтому, если содержание циркулирующего в крови гомотеина превышает уровень 8-10 мкм/л, то этот показатель считают «независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни и атеросклероза» и их маркером. [72].

Повышение концентрации гомотеина в плазме провоцирует нарушения в свертывающей системе крови, которые связаны с изменением обмена витаминов В₆ и В₁₂, что способствует развитию диабетической ретинопатии и вторичной глаукомы; при этом выявлено отличие концентраций гомотеина в плазме крови больных с поражением переднего отдела глаза, по сравнению с патологией заднего отдела [64].

Обнаружена связь гипергомоцистеинемии и остеопороза, которая может иметь большое практическое значение для диагностики остеопороза, особенно у пожилых. У лиц, с концентрацией гомотеина соответствующей верхнему quartile распределения, в рамках их возрастного диапазона, риск возникновения переломов вдвое выше, чем у остальных. Эта связь не зависит от минеральной плотности костей и других факторов риска переломов [44].

Гомоцистеин способен проникать через фетоплацентарный барьер в кровь плода и оказывать на него токсическое действие [17]. На ранних сроках беременности гипергомоцистеинемия вызывает расстройства фетоплацентарного кровообращения и нарушения плацентации, результатом чего может стать невынашивание беременности. В более поздние сроки гипергомоцистеинемия может стать причиной хронической фетоплацентарной недостаточности и, как результат, хронической гипоксии плода, внутриутробной гипотрофии и рождения детей с низким весом. Повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови матери считают одной из важных причин рождения детей с дефектами нервной трубки и привычных выкидышей. Оказалось, что у детей, рожденных женщинами, имевшими высокие уровни гомоцистеина (12,1-33,7 мкм/л) в течение третьего триместра беременности, отмечалось увеличение риска развития шизофрении во взрослом возрасте в 2,4 раза, по сравнению с детьми, рожденными матерями с более низкими уровнями гомоцистеина в тот же период беременности [44].

Высокое содержание в плазме гомоцистеина является маркером усиленного окислительного стресса при СПИДе, после лучевой терапии и радиационной интоксикации [47, 54].

Имеются данные о том, что гомоцистинурия может приводить к психическим нарушениям [44]. Нарушения реметилирования метионина могут сопутствовать любой из трех известных групп заболеваний: патологий, напоминающих острый психоз и требующих неотложной помощи; болезней с хроническими психиатрическими симптомами; заболеваний с легкой умственной отсталостью, девиантными формами поведения и изменениями личности при позднем дебюте [45]. Клинические исследования показали, что у пациентов с шизофренией и сходными психозами наблюдается повышение уровня гомоцистеина в плазме крови и ликворе. У детей с синдромом Дауна уровень гомоцистеина в плазме значительно понижен, а концентрация цистеина и цистатионина значительно выше, чем у их здоровых родственников [44]. Определение уровня гомоцистеина может иметь диагностическое значение при болезни Альцгеймера, поскольку при этом нейродегенеративном заболевании обнаружена связь между гипергомоцистеинемией и патологией сосудов мозга [20].

Обнаруженная обратная корреляция концентраций гомоцистеина с фолатом, кобаламином и креатинином в плазме позволяет выявить преклинические формы недостаточности кобаламина, причем, определение гомоцистеина признано более надежным и дешевым методом по сравнению с определением концентрации витаминов группы В и фолиевой кислоты [66, 69, 77].

Наконец, выявлено, что гомоцистеин является биогуморальным маркером деменции. Более того, гомоцистеин считают лучшим маркером социопсихологического статуса пожилых людей [75].

Таким образом, современная медицина называет гомоцистеин предиктором патологических изменений в организме человека [35].

Рассмотрим механизмы, благодаря которым гомоцистеин может считаться неспецифическим маркером здоровья организма.

1. Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, поскольку эндотелий интимы сосудов

выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. При избытке гомоцистеина в организме, и с учетом его низкой фильтруемости даже здоровыми почками, он быстро окисляется в плазме крови с образованием гомоцистина, гомоцистеиновой кислоты, в результате чего образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к нарушению их многочисленных функций. Снижая биодоступность оксида азота (NO), повышая агрегационную способность тромбоцитов, усиливая синтез интерлейкина-6, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада [19].

2. Гипометилирование связывают с обменом гомоцистеина. Эту аминокислоту называют «физиологическим регулятором уровня метилирования». Процесс метилирования является одним из фундаментальных процессов эпигенетического подавления экспрессии генов, закрепленным в процессе эволюции. В процессе естественного развития метилирование является ведущим механизмом осуществления последовательной тканеспецифической экспрессии генов и правильного развития эмбриона; инактивации одной X-хромосомы у женщин и осуществления механизма, позволяющего «замалчивать» один из родительских генов в диплоидном наборе хромосом. Обратимость процесса метилирования ДНК, в отличие от генетических изменений, дает основание рассматривать его коррекцию, в качестве физиологического регулятора и маркера метилирования, как новую стратегию противоопухолевой терапии [34]. На рисунке 4 отображена эпигенетическая регуляция генной экспрессии.

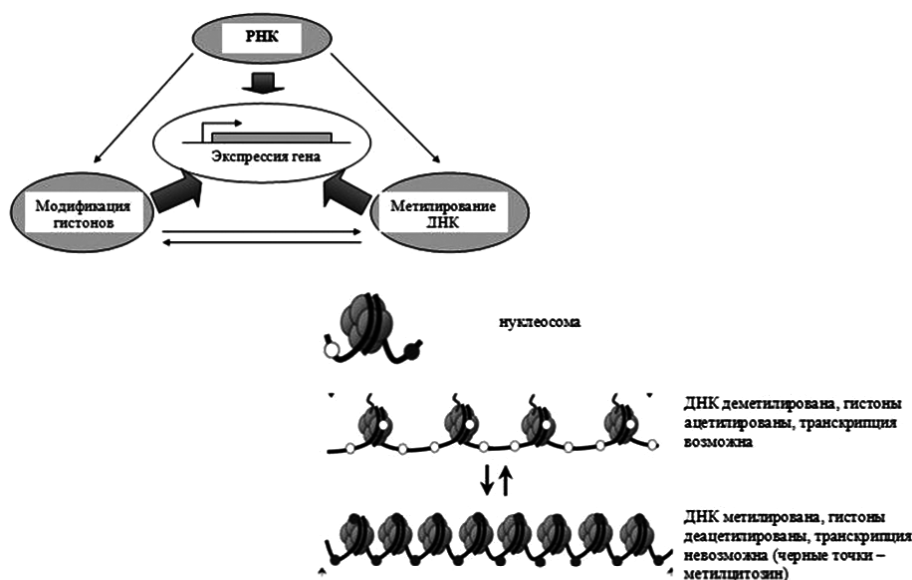


Рисунок 4. Эпигенетическая регуляция генной экспрессии.

3. Токсический эффект влияния гомоцистеина на культуру нервных клеток был отмечен Болдыревым А.А. [10]. Действие гомоцистеина, исходя из структурного сходства молекул гомоцистеина и глутамата направлено на глутаматные NMDA-рецепторы на нейронах, что стимулирует вход в нейроны ионов кальция и приводит к накоплению свободнорадикальных соединений в тканях (рис.5).

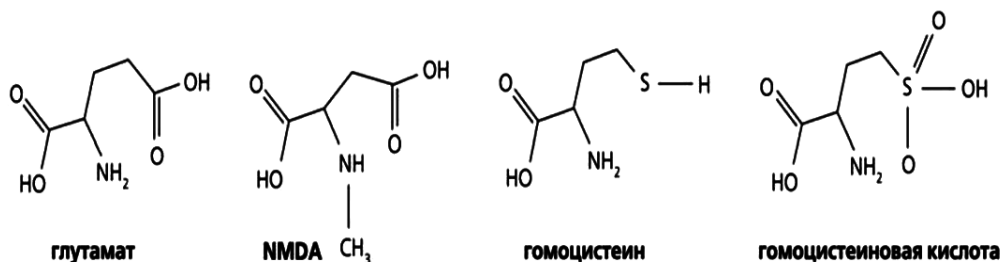


Рисунок 5. Структурные формулы глутамата, NMDA, гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты.

Глутаматные рецепторы широко распространены не только в нервной ткани, в этот список входят кардиомиоциты, мегакариоциты, тромбоциты, эритроциты, клетки костной ткани и иммунной системы, что, естественно, необычайно расширяет ареал воздействия гомоцистеина на ткани [10, 11].

4. Прооксидантные свойства гомоцистеина проявляются его аутоокислением (неферментативный путь) в присутствии ионов переходных металлов (в том числе Cu^{++}), восстановление которых является источником электронов во время образования активных форм кислорода, которые, реагируя с ненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав мембранных липидов, инициируют реакцию перекисного окисления липидов. Липидная фаза мембран делается проницаемой для ионов водорода и кальция. Это приводит к тому, что в митохондриях окисление и фосфорилирование разобщаются и клетка оказывается в условиях недостатка АТФ. Уменьшение стабильности липидного слоя приводит к потере мембраной ее барьерных функций. Таким образом, обмен гомоцистеина тесно связан с образованием свободных радикалов, образующихся при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды [39].

Обнаружилось также, что уровень гомоцистеина в плазме крови повышается при курении, артериальной гипертензии, низкой физической активности, повышении уровня липидов крови, чрезмерном употреблении алкоголя и кофе [44]. Фактически, уровень гомоцистеина реагирует на множественные факторы риска, что позволяет утверждать, что гомоцистеин является своеобразным универсальным эквивалентом факторов риска [38] (рис.6).

Все изложенное иллюстрирует уникальную роль гомоцистеина в саногенном формировании, развитии и функционировании организма, и предполагает возможность использования количественного содержания гомоцистеина, в качестве маркера здоровья.

Таурин, 2-аминоэтансульфоновая кислота, относится к серосодержащим аминокислотам. В организме млекопитающих таурин синтезируется в

поджелудочной железе в процессе окисления цистеина до цистеинсульфиновой кислоты и с ее последующим декарбоксилированием до гипотаурина, окисляющегося в таурин (рис.7).

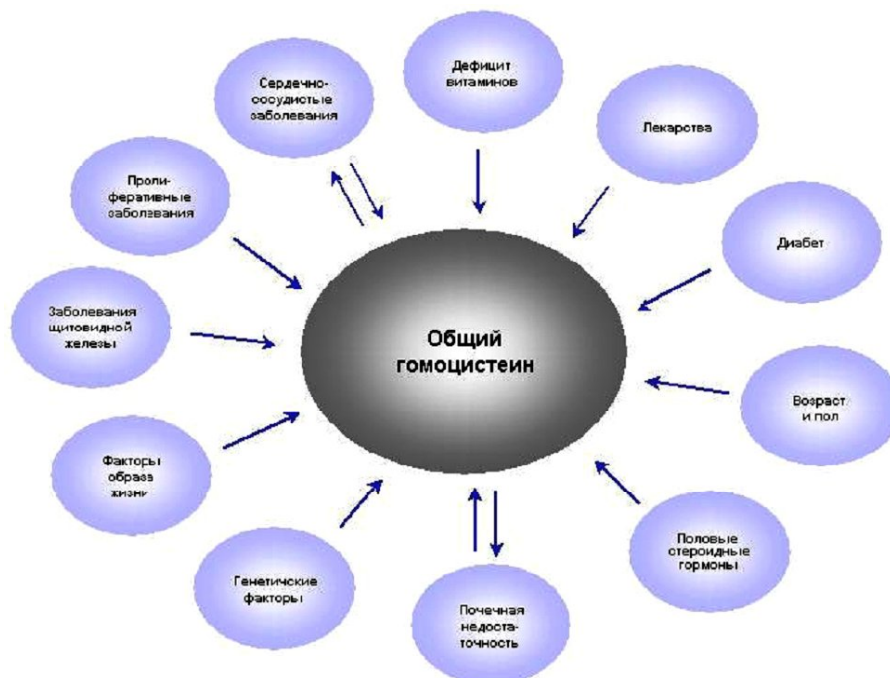


Рисунок 6. Факторы, влияющие на уровень гомоцистеина в крови [44].

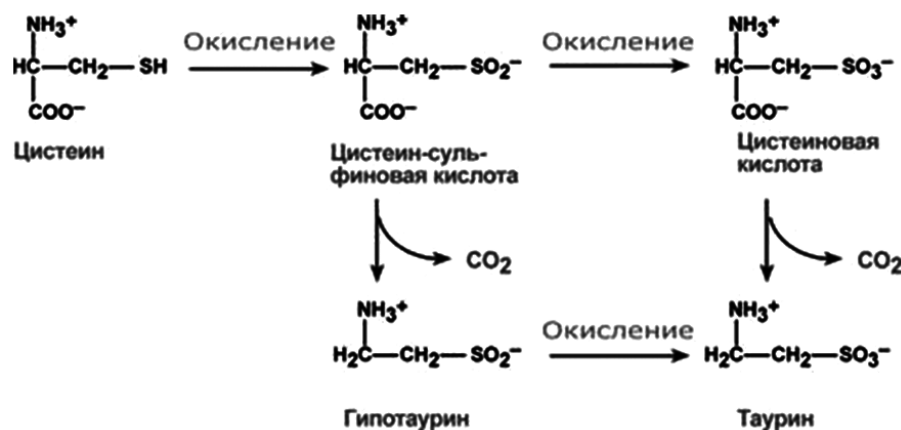


Рисунок 7. Пути превращения таурина.

В химической структуре таурина отсутствует карбоксильная группа, присущая аминокислотам [41]. Тем не менее, в научной и медицинской литературе таурин рассматривается как аминокислота. В организме таурин определяется в свободной форме и, лишь в небольшом количестве, связан с олигопептидами. Хотя таурин не участвует в синтезе белка, он занимает значительный объем в со-

стае пула свободных аминокислот плазмы и других тканей. В сердечной мышце человека таурин занимает более 50 % от общего пула свободных аминокислот, а в плазме – определяется в концентрациях 48,9 мм/мл [49]. У крыс содержание таурина составляет 0,15 % от общей массы тела, что соответствует его концентрации 1200 мкм/кг, а 75 % всего пула таурина сконцентрировано в скелетных мышцах и в миокарде [7]. Парентеральное введение меченого таурина подтвердило высокую проходимость этой аминокислоты через гематоэнцефалический барьер [74].

Таурин рассматривается как условно незаменимая аминокислота, так как в некоторых периодах развития организма (формирование и развитие органов и систем) [46, 50, 56] и стрессовых ситуациях (тяжёлые физические и эмоциональные нагрузки, травмы, болезни, период реконвалесценции) потребность в таурине возрастает, и возникает, так называемый, функциональный дефицит этого соединения [15, 55, 62, 65, 71]. Содержание таурина в мозге эмбриона максимально [62]. Chen X.C. и соавт. (1998) отмечают роль таурина в стимуляции синтеза ДНК и белка в нейронах мозга плода, в основном на уровне гиппокампа и сетчатки глаза. В мозге плода содержание таурина в 4-5 раз выше, чем у взрослого человека. На этом основании таурин называют «фактором роста мозга» [50].

Метаболические пути таурина привлекли внимание исследователей. Были выявлены многочисленными исследованиями механизмы воздействия таурина на разных уровнях и возможности модуляции посредством таурина отдельных метаболических звеньев. Считается, что механизм действия таурина в нейрогипофизе включает связывание ГАМК с глициновыми рецепторами, что стимулирует, в частности, высвобождение вазопрессина и окситоцина [60, 68]. Следует заметить, что таурин одновременно является ингибитором ГАМК-трансаминазы – пиридоксаль-зависимого фермента, который катализирует распад ГАМК (рис.8).

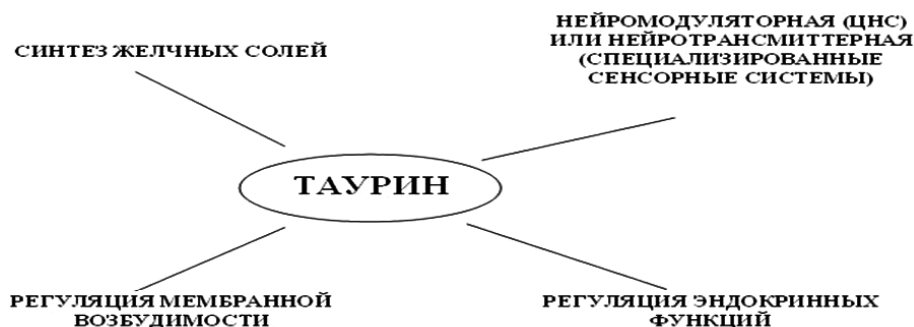


Рисунок 8. Биологическая роль таурина.

Отмечена способность таурина изменять уровень эмоциональной возбудимости путем увеличения концентрации дофамина в эмоциогенных центрах, в частности, в nucleus accumbens, в главном центре удовольствия [53]. Таурин может ингибировать передачу возбуждения по периферическим нервным волокнам; участвует в качестве нейромодулятора в процессах контроля дыхательной функции, особенно при острой гипоксии [57].

Выявлена значительная роль таурина в поддержании мозговой деятельности при диминуации функций организма. Таурин действует как активатор ГАМК экстрасинаптических А-рецепторов на уровне гипоталамуса, гиппокампа, миндалины, мозжечка и др. Именно эти структуры мозга первыми страдают в процессе старения и в них определяются резко сниженные концентрации ГАМК [62]. В экспериментах, проведенных на старых крысах, El Idrissi A. с соавт. (2009) установили, что парентеральное введение таурина способствует увеличению содержания ГАМК и глутамата, а также стимулирует экспрессию глутаматдекарбоксилазы, приводит к повышению концентрации соматостатина и соматостатин-положительных нейронов, что, в итоге, способствует улучшению памяти, когнитивных процессов, стабилизации эмоциональной сферы [56].

Особый интерес таурин представляет для деятельности сердечно-сосудистой системы. Были выявлены антиаритмические эффекты таурина, способность таурина устранять нарушения в электрокардиограммах на уровне сегмента S-T и зубца T [49, 57, 67, 70]. Благодаря воздействию на продолжительность потенциала действия посредством модуляции внутриклеточного содержания калия, таурин проявляет инотропное действие на миокард. Введение таурина оказывает положительный эффект при хронической сердечной недостаточности путем: усиления выведения натрия; модуляции секреции натрий-уретического фактора и вазопрессина; модуляции кальциевых потоков и повышения инотропной и β -адренергической активности через воздействие на уровень цАМФ; усиления влияния ангиотензина II на транспорт кальция, синтез белка.

Кроме того, имеются данные, что увеличение активности цитокинов при сердечной недостаточности повышает потребность в цистеине и таурине [70]. Показано, что таурин вызывает плейотропный эффект, модулируя продукцию цитокинов и эйкозаноидов [4]. В постинфарктном периоде добавки таурина помогают стабилизировать электрическую возбудимость мембран, модулируя концентрацию Ca^{2+} и одновременно снижая агрегационную способность тромбоцитов. Кардиопротекторная роль таурина осуществляется также благодаря его антиоксидантным эффектам: снижение синтеза маркеров оксидативного стресса - GPP78 и СНОР, связывание гипохлорной кислоты, подавление NaF -индуцированной цитотоксичности [52, 71]. Таурин редуцирует секрецию апополипротеина В100 и жиров в HepG2 клетках [79].

Результаты исследований последних лет подтверждают роль таурина в предотвращении апоптоза на уровне эндотелия микрососудов, вызванного высоким уровнем сахара в крови, а также в стимуляции секреции инсулина и повышении чувствительности инсулиновых рецепторов [48, 76].

Иммуномодулирующий эффект таурина объясняется его способностью активировать лимфоциты и, в большей степени, нейтрофилы [55].

Существуют убедительные данные, подтверждающие антиатерогенное действие таурина на организм, которое проявляется, помимо конъюгации с желчными кислотами, в способности стимулировать синтез NO, ингибирующего синтез холестерина; регуляции соотношения липидов крови (повышение HDL и снижение LDL), а также в улучшении состояния эндотелия сосудов посредством влияния на метаболизм и активность макрофагов [51, 59]. Zhang M.

с соавт. (2004) выявили гипохолестеролевый эффект таурина у молодых гиперпундеральных субъектов [80].

Исследования, проведенные с целью изучения содержания аминокислот в крови в различных экстремальных ситуациях, выявили высокую реактивность таурина в ответ на стрессовые воздействия [46, 63]. Концентрация таурина в плазме возрастала при иммобилизации, сепсисе, интоксикации, и снижалась при адаптации к стрессорному воздействию или при восстановлении организма [46, 55, 63, 65, 71].

В исследованиях по изучению влияния острого и хронического стресса на содержание свободных аминокислот крови крыс разных возрастов, была обнаружена достоверная корреляция между концентрацией таурина в крови и выраженностью стресса [65]. При остром стрессе концентрация таурина увеличивалась в плазме и снижалась в эритроцитах взрослых и старых крыс, а при хроническом стрессе - в плазме содержание таурина снижалось, с параллельным увеличением его в эритроцитах [55, 65].

При определении уровня таурина в плазме крови у спортсменов и молодых людей, не занимающихся спортом, нами было выявлено, что концентрация таурина у спортсменов понижена (в среднем на 18-38%), по сравнению с нетренированными юношами. Это коррелирует с высоким уровнем содержания в крови цистеина, из которого синтезируется таурин, а также с появлением пика цистатионина в плазме крови спортсменов, что свидетельствует о модификации у них обмена серосодержащих аминокислот. В условиях интенсивных предсоревновательных нагрузок, и особенно во время сочетанного физического и эмоционального стресса соревнований, уровень таурина достоверно увеличивается у большинства обследованных спортсменов [15].

Таким образом, данные литературы и результаты наших исследований указывают на роль таурина в реализации стрессовой и адаптивной реакции организма.

Вышеприведенный анализ данных литературы относительно метаболических путей и физиологических эффектов таурина, а также результаты наших исследований предполагают возможность использования количественного содержания таурина для оценки уровня адаптации организма к стрессорным воздействиям.

Глутатион, ($C_{10}H_{17}O_6N_3S$), γ -глутамил-L-цистеинилглицин, трипептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. (рис.8)

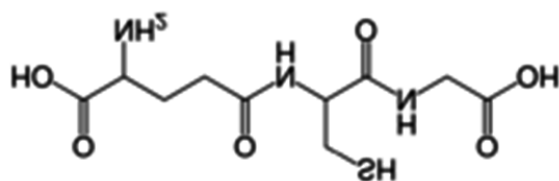


Рисунок 8. Структурная формула глутатиона.

Особенность строения глутатиона состоит в том, что остаток глутамата в его молекуле образует пептидную связь с цистеином за счет своей γ -, а не α -карбоксовой группы, как это свойственно белкам. Главной функциональной

группой глутатиона является SH-группа. На долю глутатиона приходится 90–95% всех небелковых тиоловых соединений [14]. В организме этот трипептид присутствует в окисленной дисульфидной (GSSG) и восстановленной (GSH) формах [7, 41]. Окислители реагируют с GSH-формой, образуя дисульфид GSSG, который может быть восстановлен редуктазами в GSH-форму [28-31] (рис.9).



Рисунок 9. Превращение окисленной формы глутатиона в восстановленную.

Глутатион широко распространен в растительном и животном мире [5, 21, 78]. Это соединение обычно отсутствует у анаэробных микроорганизмов, но присутствует почти у всех аэробов, что поддерживает гипотезу о появлении глутатиона у эукариот в связи с возникновением аэробного метаболизма в митохондриях [29].

Концентрация глутатиона в крови в постнатальном онтогенезе изменяется. На крысах показано, что в печени взрослых животных его уровень значительно выше, чем в печени молодых и старых крыс, что, вероятно, свидетельствует о более низком уровне процессов перекисного окисления липидов у взрослых половозрелых крыс [22].

В период беременности выявлено резкое снижение концентрации восстановленной формы глутатиона в первом триместре беременности; увеличение концентрации GSH на 52,6% во втором триместре, по сравнению с первым триместром; снижение концентрации GSH на 41%, по сравнению с контрольной группой в третьем триместре [37].

Установлено, что 30% сокращения синтеза этого трипептида достаточно для того, чтобы клетки перестали функционировать нормально [21]. Циклический синтез и распад глутатиона играет значительную роль в образовании дипептидов глутаминовой и аспарагиновой аминокислот. Кроме того, глутатион является резервом цистеина в тканях, рассматривается как запасная и транспортная форма цистеина и служит основным источником цистеина в большинстве тканей организма [9, 31].

Глутатион является коферментом системы глиоксилазы и формальдегиддегидрогеназы. Предполагают, что глутатион, способный легко и обратимо окисляться, принимает участие в тканевом дыхании и транспортировке кислорода [28].

Глутатионовая антипероксидазная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса [13, 28, 30]. Так, она защищает хрусталик глаза от развития катаракты; в эритроцитах - защищает гемоглобин от денатурации H_2O_2 и тормозит пероксидацию липидов; в гепатоцитах - защищает клетки от различных пероксидантов. Глутатионовая антипероксидная система защищает от эндо- и

экзогенной H_2O_2 и другие клетки, например, клетки эндотелия и эпителия легкого, клетки и ткани артерий, мозга, сердца, иммунные клетки, почки [28-31].

На рисунке 10 показана функция системы $GSH \leftrightarrow GSSG$, которая является буфером и защищает эритроциты от деструктивного действия окислителей.

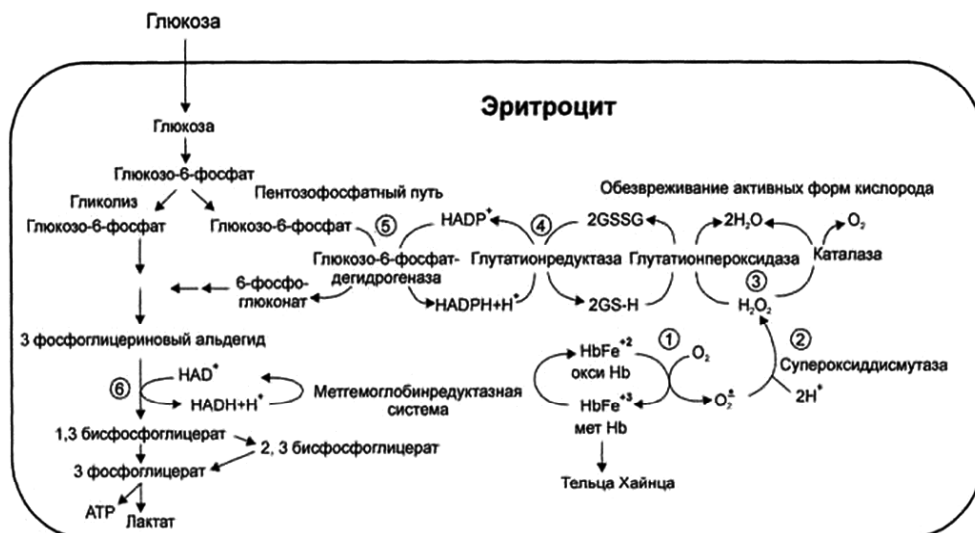


Рисунок 10. Образование и обезвреживание активных форм кислорода в эритроците.

Помимо того, в реакцию конъюгации с глутатионом вступает большое количество разнообразных соединений, которые объединены наличием электрофильного центра, способного реагировать с SH-группой глутатиона [25, 30]. Таким образом, через систему глутатиона связаны все звенья биохимических механизмов детоксикации липофильных и гидрофильных ксенобиотиков, функционирующие как единое целое.

Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием свободнорадикальных повреждений разных компонентов клеток и тканей, приводящих к синдрому пероксидации: повреждение мембран, инактивация или трансформация ферментов, подавление деления клеток, накопление в клетке инертных продуктов полимеризации [30].

Периодически повторяющийся синдром пероксидации приводит к развитию ряда заболеваний, выделяемых в группу свободнорадикальных патологий [16, 25, 26, 28-31, 33]. Таких заболеваний уже описано свыше 60, хотя, по-прежнему, дискутируется вопрос, является ли пероксидный стресс причиной или следствием повреждения тканей.

Напряженная и продолжительная физическая нагрузка также сопровождается повышением в плазме активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, понижающих способность организма детоксицировать свободные радикалы, что ведет к их накоплению и вызывает возникновение окислительного стресса [40]. Следствием этого процесса является истощение общей антиоксидантной активности крови и нарушение стабильности эритроцитарных мембран,

приводящее к увеличению их проницаемости [23]. Чрезвычайные нагрузки способствуют накоплению в крови промежуточных продуктов обмена, в частности, лактата и мочевины, вследствие чего происходит значительный сдвиг кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону, что также влияет на проницаемость мембран эритроцитов [33].

В наших исследованиях определялось содержание глутатиона в эритроцитах крови спортсменов в условиях стресса. Было выявлено увеличение содержания окисленного глутатиона в условиях интенсивных предсоревновательных нагрузок и, особенно, во время сочетанного физического и эмоционального стресса соревнований. Концентрация окисленной формы глутатиона при эмоциональном стрессе соревнований, по сравнению с физической нагрузкой, увеличивается в 1,5-2,3 раза ($p \leq 0,05$).

Глутатион участвует в контроле деления клеток. Его концентрация обычно увеличена в клетках опухолей (печени, мочевого пузыря, легкого, груди и желудка). Отношение концентраций форм глутатиона в нормальных и опухолевых клетках считают показателем терапевтического индекса противоопухолевых средств [26].

Выявленные нейротропные эффекты глутатиона позволили высказать гипотезу о его способности предотвращать воздействие активных форм кислорода на мозг; оказывать нейропротекторный эффект, в частности, при эндогенных психозах [22]. При врожденной недостаточности синтеза глутатиона возникают нейро- и миопатии. Понижение его концентрации в *substantia nigra*, по сравнению с другими отделами мозга, рассматривается как один из основных факторов развития болезни Паркинсона [73]. Содержание сывороточного восстановленного глутатиона снижено у больных шизофренией, по сравнению с его концентрацией у здоровых лиц [58].

Таким образом, биологическая роль глутатиона необычайно разнообразна:

- защита от активных форм кислорода;
- участие в переносе аминокислот через мембрану клетки;
- восстановление дисульфидных связей;
- влияние на активность многочисленных ферментов;
- поддержание оптимального состояния биомембран;
- участие в метаболизме ксенобиотиков;
- стимуляция пролиферации.

Анализ биологической роли глутатиона позволяет рассматривать его как одно из неспецифических средств регуляции и поддержания саногенного уровня здоровья. Глутатион, являясь активным переносчиком иона H^+ и благодаря наличию γ -глутамильной связи и реактивной сульфгидрильной группы, участвует в многочисленных реакциях метаболизма, обеспечивая тем самым, нормальное течение ряда физиологических и биохимических процессов. В частности, он поддерживает функциональную активность биологических мембран, участвует в механизмах передачи нервных импульсов, в синтезе белка и ДНК, в модулировании конформационного состояния белковых молекул и регуляции активности ферментов, в механизмах транспорта аминокислот, в синтезе простагландинов [16, 30-31, 33].

Таким образом, состояние антиоксидантного статуса клетки, а, следовательно, функциональное состояние всех тканей организма и, в первую очередь, сердца, крови, печени зависит от баланса системы $GSH \leftrightarrow GSSG$. Поскольку глутатион обладает антиоксидантными свойствами, его действие на функциональные системы организма может быть оценено как регулирующее адаптогенное, что дает основание полагать, что глутатион может служить маркером адаптационного резерва антиоксидантной системы.

Выводы

1. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот приводит к многообразным серьезным последствиям для организма (повреждение стенок артерий, клеток головного мозга, структуры ДНК, развитие широкого спектра патологий, нарушение внутриутробного развития и т.д.).

2. С позиции санокреатологического принципа единого подхода к оценке морфофункционального состояния организма, правомерно и обосновано использование серосодержащих аминокислот – гомоцистеина, глутатиона и таурина в качестве маркеров уровня здоровья.

Литература

1. Андрюков Б.Г., Демьяненко Н.Б., Федосеева И.Н. и др. Гипергомоцистеинемия – предиктор развития тромбозов при заболеваниях щитовидной железы. //Клинич. лабор. диагностика. 2008. №9. с. 21-22.
2. Ахмедова Е. М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом. Дисс. канд. мед. н. М. 2003.
3. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы). //Биомедицинская химия. 2004, №1. с. 92-96.
4. Белокрылов Г., Молчанова И., Сорочинская Е. Аминокислоты как стимуляторы иммуногенеза. //Докл. АН СССР. 1986, т.26. №2. с. 471-473.
5. Березов Т.Т. Обмен аминокислот нормальных тканей и злокачественных опухолей. М.: Медицина. 1969. 278 с.
6. Березов Т.Т. Метаболизм аминокислот и злокачественный рост. //Вестн. АМН СССР. 1982. №9. с. 19-24.
7. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М. 1998. 750 с.
8. Берман Р.Е., Воган В.К. (Ред.) Педиатрия. Руководство. Кн.2. М. 1991. 527 с.
9. Блашко Э.Л. Исследование транспортных форм гомоцистеина при различных состояниях организма. Дисс. канд. биол. н. СПб. 2007.
10. Болдырев А.А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. М.1999. 194 с.
11. Болдырев А.А. Гомоцистеиновая кислота вызывает окислительный стресс лимфоцитов, усиливая токсический эффект NMDA. //Бюлл.экспер. биол. и мед.- 2005.140. №7. с. 39-42.
12. Вельтищев Ю.Е., Бочков Н.П. Наследственная патология человека. М.: АМН СССР. 1992. т.2. 259 с.
13. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии. // Биохимия. 2004. т.69 вып.1.с. 53-66.
14. Власюк Г.А., Шкварук Н.М., Сапатый С.Е. и др. Химические элементы и аминокислоты в жизни растений, животных и человека. Киев. 1974.287 с.
15. Гараева О. Характер изменения содержания свободных аминокислот в крови и

моче у спортсменов-пловцов при стрессе Дисс.канд.биол.н. Кишинэу. 2008.

16. Глушков С.И. Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия. Дисс. докт.мед.н. СПб. 2006.

17. Гречанина Е. Влияние наследственных нарушений обмена серосодержащих аминокислот на развитие осложненной беременности. // 3 турботою про жінку. 2009. с. 6-10.

18. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. Киев. Здоров'я, 1989. 167 с.

19. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека. //Здоров'я України. 2004. №6. с.5-9.

20. Калашишкова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. //Артериальная гипертензия. 2004.№1. с.12-19.

21. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов. //Вестник Российской АМН. 2010. №3. с.56-64.

22. Керимов Б.Ф. Глутатиондефицитное состояние нервной ткани голодавших животных интенсифицирует пероксидное окисление липидов и окисление белковых SH-групп. //Укр. Біохімі. Журн. 2004. т.107. вып.2. с.179-194.

23. Ковальчук, В.И. Коррекция липидного состава мембран эритроцитов антиоксидантами у детей с острыми гнойными заболеваниями. //Система транспорта кислорода. 2004. №1. с.55-61.

24. Кон Р.М., Рот К.С. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. М.: Медицина. 1986.147 с.

25. Коржов В.И., Жадан В.Н., Коржов М.В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты. //Журн. АМН України. 2007. т.13. №1. с.3-19.

26. Короткина Р.Н., Мацкевич Г.Н., Девмеканова А.Ш. Сравнительное исследование активности ферментов обмена глутатиона и антиоксидантных ферментов в злокачественных и доброкачественных опухолях человека. //Бюл. exper. биол. и медицины. 2002. т.110. вып.1. с.20-33.

27. Кудряшов Ю.А., Денисов И.Т. Действие таурина на обменную функцию микрососудов и адренергическую реактивность артерий и вен скелетной мышцы у кошек. //Рос. физиол. ж. им. Сеченова. 2001. т. 87. №1. с.28-35.

28. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона. //Успехи совр. биологии. 1990. т. 110. вып. 1 (4). с.20-33.

29. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона. //Успехи биол.химии. 1990. т.31. с.157-179.

30. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления. //Биохимия. 2007. т.72. с.733-746.

31. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Глутатион митохондрий. //Биохимия. 2007. т.72. №7. с. 856-859.

32. Ленинджер А. Основы биохимии. В 3 томах. М. 1985.

33. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта. //Российский ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. №1. с.47-53.

34. Микитенко Д.А. Коррекция эпигенетических нарушений ДНК: новая стратегия противоопухолевой терапии. //Сибирский мед. журнал. 2008. №1. с.9-11.

35. Мирошниченко И.И., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М., Птицына С.Н. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. №1. с. 53-61. .

36. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М. 2000. 418 с.
37. Новикова Л.А. Изменение некоторых звеньев антиоксидантной системы во время беременности. //Мат-лы VI конгресса молодых ученых и специалистов. Томск. 2005. с.20-209.
38. Сидоренко Г.И. Направление поисков в кардиологии (итоги и перспективы). По материалам Республиканской научно практической конференции «Кардиология в начале XXI века» (Минск, 31 октября 2002 г.) //Медицинские новости. 2003. №1. с.7-10.
39. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. //Consilium medicum. 2007. т.2. №2. с. 44-48.
40. Туунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. //Вестн. РАМН. 1995. №3. с. 9-13.
41. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии. В 3 томах, М. 1981.1878 с.
42. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.Ф., Фурдуй В.Ф. и др. Понятие здоровье – отправная точка санокреатологии. //Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология. Stresul, adaptarea, dereglările funcționale și sanocreatologia. Chișinău: Cartea Moldovei. 1999. с. 44-51.
43. Фурдуй Ф.И. Проблемы стресса и преждевременной биологической деградации человека. Санокреатология, их настоящее и будущее. //Современные проблемы физиологии и санокреатологии. Кишинев. 2005 с. 16-36.
44. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. М. 2002. 65 с.
45. Широков Е.А., Леонова С.Ф. Неврологические синдромы, связанные с нарушениями обмена гомоцистеина. //Клин. мед. (Москва). 2006. 84. №12. с. 39-42.
46. Al-Bekairi A.M. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat. Res. Commun. Pathol Pharmacol. 1989. vol.64. no.2. p. 289-297.
47. Aukrust P., Berge R., Muller F. et al. Elevated plasma levels of reduced homocysteine in common variable immunodeficiency – a marker of enhanced oxidative stress. //Eur.J.Clin. Invest. 1997. 27. №9. с. 723-730.
48. Brons C. C., Spohr, H. Storgaard, J. Dyerberg, A. Vaag. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action, and on serum lipid levels in overweight men with a genetic predisposition for type II diabetes mellitus. //European Journal of Clinical Nutrition. 2004. 58. с. 1239–1247.
49. Chazov E.I., Malchikova L.S., Lipina N.V., Asafov G.B., Smirnov V.N. Taurine and electrical activity of the heart. //Circ Real economy sector. 1974.35 (Suppl.m3). p.11-21.
50. Chen X.C., Pan Z.L., Liu D.S., Han X. Effect of taurine on human fetal neuron cells: proliferation and differentiation. //Adv. Exp. Med. Biol. 1998. 442. p.397-403.
51. Choi M.J., Kim J.H., Chang K.J. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. //Advances in Experimental Medicine and Biology. 2006. 583. p. 235–42.
52. Das J., Ghosh J., Manna P., Sil P.C. Taurine provides antioxidant defense against NaF-induced cytotoxicity in murine hepatocytes. //Pathophysiology. 2008. 15 (3). p.181–90.
53. Dominy J. Jr., Thinschmidt J.S., Peris J., Dawson R.Jr., Papke R.L. Taurine-induced long-lasting potentiation in the rat hippocampus shows a partial dissociation from total hippocampal taurine content and independence from activation of known taurine transporters. // Journal of Neurochemistry. 2004. 89 (5). p. 1195–205.
54. Eapen L., Zohr R., Genest P. Serum homocysteine levels in patients with severe radiation toxicity following radical external beam radiotherapy. //Clin. and Invest.Med. 1999. 22. №4. p.46.
55. Engel J.M., Muhling J., Weiss S. et al. Relationship of taurine and other amino

acids in plasma and in neutrophils of septic trauma patients. //Amino Acids. 2006. vol.30. no.1. p. 87-94.

56. *El Idrissi A., Boukarrou L., Splavnyk K., Zavyalova E. et al.* Functional implication of taurine in aging. //Adv Exp Med Biol. 2009. 643. p.199-206.

57. *Foos T.M., Wu J.Y.* The role of taurine in the central nervous system and the modulation of intracellular calcium homeostasis. //Neurochemical Research. 2002. 27(1-2). p. 21-6.

58. *Gysin R., Kraftsik R., Sandell J. et al.* Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: Convergent genetic and functional evidence. //Proc.Natl.Acad. Sci.USA. 2007. v.104 (42). p.16621-16626.

59. *Ito T., Azuma J.* Taurine is a possible anti-atherosclerotic agent. //Nippon Yakurigaku Zasshi. 2004.123 (5). p.311-7.

60. *Jia F., Yue M., Chandra D. et al.* Taurine is a potent activator of extrasynaptic GABA(A) receptors in the thalamus. // J Neurosci. 2008. 28 (1). p.106-15.

61. *Kanabrocki E., Holmes E., Hermide R.* Circadian rhythm of serum total homocysteine in adult males. //Chronobiol.Int. 1999.16. suppl.1. p.58.

62. *Lima L., Obregon F., Cubillos S. et al.* Taurine as a micronutrient in development and regeneration of the central nervous system. //Nutr Neurosci.2001. 4 (6). p.439-43.

63. *Milakofsky L., Harris N., Vogel W.H.* Effect of repeated stress on plasma catecholamines and taurine in young and old rats. //Neurobiol. Aging. 1993b. vol.14. no.4. p.359-366.

64. *Neugebauer S., Baba T., Kurokawa K.* Defective homocysteine metabolism as a risk factor for diabetic retinopathy. //Lancet. 1997. 349. № 9050. p. 473-474.

65. *Nevoia A.* Modificările conținutului aminoacizilor liberi la șobolanii de diferită vârstă la acțiunea factorilor stresogeni de diversă natură. Teza doct. în biologie. Chișinău. 2007.

66. *Nilsson K., Gustafson L., Faldt R.* Hyperhomocysteinaemia – a common finding in a psychogeriatric population. //Eur.J.Clin.Invest. 1996. 26. 10. p. 853-859.

67. *Novelli G.P., Ariano M., Francini R.* A new drug for the prevention of arrhythmia: taurine. //Minerva Anesthesiol. 1969. 12. p.1241-50.

68. *Salimäki J., Scriba G., Piepponen T.P. et al.* The effects of systemically administered taurine and N-pivaloyltaurine on striatal extracellular dopamine and taurine in freely moving rats. //Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2003. 368 (2). p.134-41.

69. *Schreiner R., Gobel-Schreiner B., Durst c. et al.* Homocysteine: Reference values. // Clin.Lab. 1997. 43. №12. p.1121-1124.

70. *Shustova T.I., Mashkova N.Iu., Cherkashina E.M., Dokshina G.A.* Effect of taurine on potassium, calcium and sodium levels in the blood and tissues of rats. //Vopmed khim. 1986. 32. p.113-6.

71. *Sinha M., Manna P., Sil P.C.* Taurine protects the antioxidant defense system in the erythrocytes of cadmium treated mice. //BMB Reports. 2008. 41 (9). p.657-63.

72. *Stangl V., Baumann G., Stangl K.* Coronary atherogenic risk factors in women. //Eur. Heart J. 2002. 23 (22). p.1738-1752 .

73. *Townsend D., Tew K., Tapiero H.* The importance of glutathione in human disease. //Biomed.Pharmacotherap. 2003. v.57. p.145-155.

74. *Tsuji A., Tamai I.* Sodium- and chloride-dependent transport of taurine at the blood-brain barrier. //Advances in Experimental Medicine and Biology. 1996. 403. p.385-91.

75. *Ventura P., Panini R., Pradelli J. L.* Iperomocisteinemia a un marker bioumorale de demența. //G. Gerontol. 1998. 46. №1-2. p.75-76.

76. *Verzola D., Bertolotto M.B., Villaggio B. et al.* Taurine prevents apoptosis induced by high ambient glucose in human tubule renal cells. //J. of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research. 2001. 50 (6). p.443-51.

77. *Vilaseca M., Moyano D., Ferrer J.* Total homocysteine in pediatric patients. // Clin. Chem.1997. 43. №4. p.690-692.

78. *Vina G.(Ed.)* Glutathione: metabolism and physiological functions. Boston.: GRG Press. 1990. p.46-52, 341-351.

79. *Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al.* Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. //Lipids in Health and Disease. 2008. 7. p.38.

80. *Zhang M., Izumi I., Kagamimori S. et al.* Role of taurine supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress in healthy young men. //Amino Acids. 2004. 26 (2). p. 203–207.