

CZU: 612.111:616.98:578.834-055

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5678854>

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСОМ

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

*Институт физиологии и санокреатологии*

### DIFERENȚE DE GEN ALE SPECTRULUI DE AMINOACIZI DIN SERUL SANGUIN ȘI ERITROCITELE PACIENȚILOR CU CORONAVIRUS

Diferențele de gen existente în biochimia și fondul hormonal al organismului bărbaților și femeilor atestă despre reacția lor inegală la apariția și evoluția infecției virale. În prezent lipsesc date despre particularitățile de gen ale conținutului aminoacizilor liberi în eritrocite, care joacă un rol important în asigurarea organismului cu oxigen, în special în perioada infecției cu COVID-19. În articol sunt prezentate pentru prima dată rezultatele studiilor privind particularitățile de gen ale metabolismului aminoacizilor la persoanele infectate cu coronavirus.

*Cuvinte-cheie: diferențe de gen, infecție virală, coronavirus, aminoacizi, biochimie, imunitate, COVID-19.*

### GENDER DIFFERENCES IN THE AMINO-ACID SPECTRUM OF BLOOD SERUM AND ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS

Gender differences in the biochemistry and hormonal background of the body of men and women attest to their uneven reaction to the occurrence and evolution of viral infection. Currently, there is a lack of data on the gender peculiarities of the content of free amino acids in erythrocytes, which play an important role in providing the body with oxygen, especially during COVID-19 infection. The article presents for the first time the results of studies on gender peculiarities of amino acid metabolism in people infected with COVID-19.

*Keywords: gender differences, viral infection, coronavirus, amino acids, biochemistry, immunity, COVID-19.*

### Введение

Гендерная медицина является новым направлением, специализирующимся на биологических и физиологических различиях, существующих между мужчиной и женщиной, и квалифицирует заболевание с точки зрения пола [1]. Пандемии и вспышки заболеваний по-разному воздействуют на женщин и мужчин. Риск инфицирования отдельных людей, их биологическая восприимчивость к инфекции и социально-экономические последствия, с которыми они сталкиваются, как правило, неодинаковы и зависят от индивидуальных биологических и гендерных характеристик, а также от их взаимосвязи с другими социальными детерминантами. Фактические данные прошлых эпидемий показывают, что мужчины и женщины, как правило, по-разному восприимчивы к вирусу и по-разному уязвимы к инфекции в силу влияния как половых, так и гендерных факторов. Соотношение распространенности аутоиммунных заболеваний печени у женщин и мужчин составляет от 4:1 до 8:1 [2]. Предварительный анализ данных по пациентам с коронавирусом показывает относительно равномерное распределение инфекционной заболеваемости среди женщин и мужчин (47% против 51%, соответственно) с некоторыми колебаниями по возрастным группам, однако более высокая смертность (58%) наблюдается среди мужчин [3]. Последние наблюдения показывают, что в характере заболевания COVID-19 проявляются гендерные различия. Судя по всему, мужчины переносят болезнь тяжелее, поэтому мужской пол считается одним из факторов риска [4]. Но неясно, с чем связаны различия: с неодинаковой эффективностью иммунного ответа у мужчин и у женщин или с неодинаковой чувствительностью к заражению вирусом SARS-CoV-2 [5].

Установлены отчетливые половые различия ряда биохимических показателей сыворотки крови, свидетельствующие о более высокой устойчивости женского пола к развитию цирроза печени [6]. Существуют определенные половые различия в уровне активности аспартатаминотрансферазы, активность фермента в сыворотке крови у женщин несколько ниже, чем у мужчин; референтные значения активности гаммаглутамилтрансферазы у женщин на 20-25% ниже, чем у мужчин [2]. У мужчин в плазме крови более высокие концентрации незаменимых аминокислот, у женщин – более высокие концен-

трации аспартата, глицина, серина и таурина [7]; концентрации аминокислот с разветвленной цепью ниже у женщин, чем у мужчин того же возраста. При этом разброс гендерных различий ограничен пределами 20-25% [8].

По поводу гендерных особенностей содержания свободных аминокислот в эритроцитах в доступной литературе мы не нашли. Информация относительно гендерных особенностей обмена аминокислот у лиц, инфицированных коронавирусом COVID-19, также отсутствует, что и определило задачу данного исследования.

### Материалы и методы

Анализ содержания аминокислот в сыворотке крови и эритроцитах выполнены на аминокислотном анализаторе Т339 М методом ионообменной хроматографии на ионитах, определяющем 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 кислоту в вакуумном роторном испарителе при 40°C, промывая дистиллированной водой до pH 2,2 досуха. 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 [8].

Для сравнительного анализа полученных данных были использованы показатели содержания свободных аминокислот (САК) в сыворотке крови и эритроцитах женщин (6 человек) и мужчин (6 человек), больных COVID-19, тех же возрастных категорий. Были использованы и показатели содержания свободных аминокислот (САК) без учета гендера в сыворотке крови в контрольной группе по данным Condrățchi L. [9] (16 человек), а эритроцитов в контрольной группе по данным Garaeva O. [10] (18 человек).

Полученные данные статистически обработаны методом Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследований по влиянию COVID-19 на гендерные различия содержания свободных аминокислот в сыворотке крови и эритроцитах отражены в сводных таблицах 1 и 2.

**Таблица 1**

**Гендерные различия содержания свободных аминокислот в сыворотке крови (Мкм/100 мл) у пациентов с COVID-19**

Показатель	Референтные значения нормы без учета гендера	Мужчины	Женщины
Цистеиновая к-та	1,11±0,22	3,62±1,49	2,53±2,20
Таурин	6,95±0,95	17,44±5,22	13,09±5,46
Аспарагиновая к-та	4,16±0,87	8,42±3,12	6,98±2,65
Треонин	9,60±1,37	10,95±5,13	9,41±3,08
Серин	10,27±1,57	13,04±4,99	9,57±2,11
Аспарагин	8,70±1,65	6,46±2,67	5,15±2,51
Глутаминовая к-та	19,23±1,93	10,38±5,40	12,72±4,50
Глутамин	41,79±3,74	32,98±11,06	22,48±11,79
α-аминоадипиновая к-та	0,77±0,18	1,968±0,60	1,58±0,48
Пролин	12,11±2,79	15,37±6,02	12,48±2,86
Глицин	22,57±3,43	44,80±17,72	33,61±8,18
Аланин	26,60±3,59	50,68±22,72	34,10±10,50
Цитруллин	1,93±0,34	2,43±0,67	2,09±0,73

α-аминомасляная к-та	1,12±0,23	2,61±0,76	2,24±0,85
Валин	17,85±2,22	24,75±6,55	19,78±8,26
Цистеин	2,27±0,41	8,98±2,56	5,39±1,21**
Гомоцистеин	0,30±0,08	1,49±0,45	1,41±0,57
Метионин	0,18±0,04	2,38±0,63	1,79±0,52
Изолейцин	7,63±1,25	6,67±1,37	5,57±3,02
Лейцин	12,38±1,40	15,86±4,14	11,90±4,69
Тирозин	6,09±0,79	6,04±2,35	5,66±2,24
Фенилаланин	5,56±0,75	14,35±4,92	9,07±2,02**
γ-аминомасляная к-та	0,27±0,05	0,53±0,32	0,41±0,13
Орнитин	22,59±3,44	14,71±12,25	12,44±5,72
Лизин	22,83±1,08	25,04±15,28	15,93±6,61
Гистидин	22,37±3,73	4,71±1,34	3,12±0,45**
Аргинин	8,577±1,60	5,61±1,20	5,11±1,66
Мочевина	522,16±107,72	100,34±25,43	76,75±16,86
Аммиак	23,09±4,31	51,28±18,44	36,96±9,42
Σ САК	288,07±10,16	352,27±116,66	265,59±68,39
Σ Показатели азотистого метаболизма	833,31±110,26	503,90±125,09	379,29±90,15
Σ Заменяемые САК	153,78±8,80	197,16±71,12	148,13±33,92
Σ Незаменяемые САК	110,66±5,62	110,32±31,20	81,67±27,03
Σ Иммуноактивные САК	101,45±5,69	134,20±47,84	103,48±24,34
Σ Гликогенные САК	91,05±7,54	152,65±55,33	113,44±28,98
Σ Кетогенные САК	56,73±3,31	67,96±22,10	48,12±16,29
Σ Протеиногенные САК	264,44±10,62	307,49±101,15	229,80±57,87
Σ Серосодержащие САК	12,00±1,24	33,91±7,63	24,20±6,34**
Индекс Фишера	3,46±0,41	2,46±0,74	2,54±0,85
Индекс С	1,67±0,24	6,06±1,77	5,25±1,30
Индекс Р	1,10±0,13	0,50±0,16	0,95±0,55
Индекс тирозин/фенилаланин	1,10±0,17	0,44±0,13	0,64±0,31
Индекс тормозные САК/возбуждающие САК	0	3,42±0,40	2,43±0,54**
Σ незаменимые/ Σ заменяемые САК	0,55-0,75	0,57±0,07	0,55±0,10

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

Анализ таблицы 1 показывает, что суммарное содержание свободных аминокислот (САК) в сыворотке крови у женщин на 32,64% ниже, чем у мужчин. У них также ниже показатели конечных продуктов азотистого обмена (мочевина на 30,8% и аммиака на 38,8%).

Концентрация большинства САК в сыворотке крови у инфицированных женщин по сравнению с мужчинами снижена на 30-67%, наиболее значительно цистеина (на 66,6%), аланина (на 48,6%), глутамина (на 46,7%), цистеиновой кислоты (на 43,0%), фенилаланина (на 58,2%), лизина (на 57,2%), гистидина (на 50,6%). При этом если в норме в сыворотке крови женщин более высокие концентрации аспартата, глицина, серина и таурина [7], то при коронавирусе, как видно из таблицы 1, содержание этих свободных аминокислот ниже, чем у мужчин, что, вероятно, свидетельствует о более интенсивном их вовлечении в метаболические процессы.

Для оценки общего физиологического статуса организма весьма значимой представляется также оценка аминокислотного пула по содержанию отдельных функциональных групп аминокислот, участвующих в различных физиологических и биохимических процессах: иммуноактивных, гликогенных, кетогенных, протеиногенных и других аминокислоты [11]. Такой подход дает возможность прогнозировать и оценивать аминокислотный пул с учетом конкретного физиологического и метаболического влияния.

Иммуноактивные САК формируют иммуноактивные белки организма, обладают способностью ускорять производство Т-лимфоцитов, усиливают выработку специфических антител и поэтому наравне с пептидами перспективны в качестве иммуномодуляторов. Особенно характерна в этом плане аспарагиновая кислота, отличающаяся наиболее выраженной активностью. Проявления иммунологической активности на эти аминокислоты свидетельствуют о наличии на Т-лимфоцитах рецепторов для этих соединений [8].

Содержание иммуноактивных САК в сыворотке крови у женщин ниже, чем у мужчин на 29,6%.

Содержание незаменимых САК у женщин в условиях инфицирования COVID-19 по сравнению с мужчинами снижено на 33,1%, что несколько превышает референтные значения у здоровых людей [8].

Концентрация гликогенных САК у женщин с COVID-19 по сравнению с мужчинами снижена на 34,6%, оставаясь, однако, достоверно и значительно повышенной по сравнению со здоровыми людьми.

Наиболее значительно у женщин снижено суммарное содержание серосодержащих САК (на 40,1%), оставаясь вдвое выше нормальных значений. Наибольшее число корреляционных связей с различными звеньями иммунитета выявлено у серосодержащих аминокислот, особенно у цистеина и метионина. С их относительным содержанием оказались связаны не только клеточный и гуморальный иммунитет, но и активация лимфоцитов [8].

Соотношение незаменимых аминокислот к заменимым аминокислотам в последние годы достаточно часто используется в клинике в качестве индекса для оценки некоторых патологий [12]. 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 составляет 0,55-0,75 для всех возрастов [12]. У больных коронавирусом суммарные количества незаменимых и заменимых САК не изменены достоверно, однако у 50% обследованных соотношение  $K_{\text{незам/замен.САК}}$  ниже нижней границы нормы (0,55) в 1,2-1,4 раза, в том числе у 66,7 % женщин и 33,3% мужчин. 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 [12], что характерно при развитии COVID-19.

Для целей диагностики большого ряда патологий служат индексы соотношений САК: Фишера, Р, С и др.

**Индекс Фишера** (критерий функционального состояния печени) в условиях Молдовы составляет  $2,85 \pm 0,35$ , что принято нами за региональную норму [8]. Как показали эксперименты, у больных с диагнозом печеночной энцефалопатии индекс Фишера значительно (1,7 раза) ниже контрольной группы и составляет  $1,46 \pm 0,41$  [9]. В нашей выборке у 33,3% больных как женщин, так и мужчин, этот индекс был меньше 2,0, что может свидетельствовать о развитии печеночной энцефалопатии.

**Индекс С**, оценивающий наличие септических состояний, при сепсисе увеличивается (выше 4,0) в связи с ростом концентрации фенилаланина [8]. Действительно, в нашем эксперименте у 91,7% больных коронавирусом данный индекс был 1,2-2 раза выше верхней границы нормы. При этом у женщин он был в среднем ниже на 15,4%.

Было показано, что у мужчин при COVID-19 сильнее выражена реакция врожденного иммунитета, что сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов; возможно, в этом причина более высокого риска для мужского пола. У женщин активнее Т-клеточный иммунный ответ на вирус SARS-CoV-2. Возможно, для мужчин будет полезнее терапия, стимулирующая Т-клеточный ответ, а для женщин – терапия, снижающая уровень провоспалительных цитокинов [5].

**Индекс Р** отражает степень повреждения панкреатита при остром его воспалении. При повреждении поджелудочной железы индекс Р увеличивается (выше 4,0). У всех больных он оставался ниже нижней границы нормы, однако у женщин его среднее значение было выше (88,9%), чем у мужчин. Коронавирусы изменяют работу ангиотензинпревращающего фермента 2 в различных органах. Этот фермент представляет собой рецептор и точку входа для некоторых коронавирусов, в том числе SARS и SARS-CoV-2. Он присутствует практически во всех тканях организма человека, однако довольно большое его количество локализуется в эндокринной части поджелудочной железы [13]. У 83,3% обследованных нами больных коронавирусом индекс Р оказался снижен в 1,4-1,6 раза, что

подтверждает вышеприведенные данные литературы, так как коронавирусы изменяют работу ангиотензинпревращающего фермента 2 в различных органах. Этот фермент представляет собой рецептор и точку входа для некоторых коронавирусов, в том числе SARS и SARS-CoV-2. Он присутствует практически во всех тканях организма человека, однако довольно большое его количество локализуется в эндокринной части поджелудочной железы [13]. У 83,3% обследованных нами больных коронавирусом индекс Р оказался снижен в 1,4-1,6 раза, что подтверждает вышеприведенные данные литературы.

**Индекс тирозин/фенилаланин** достоверно сильно снижается у 91,7% обследованных больных коронавирусом, что, вероятно, указывает на интенсификацию синтеза гормонов в щитовидной железе [11]. При этом у женщин этот показатель в среднем выше, чем у мужчин, в 1,5 раза, оставаясь, однако, ниже нижней границы нормы. Вместе с тем, у 16,7% женщин он превышает верхнюю границу нормы в 1,2 раза. Было показано, что функциональный статус щитовидной железы находится во взаимозависимости, прямо пропорциональной тормозному доминирующему нервному состоянию [14]. Иначе говоря, полученные данные свидетельствуют о разбалансировке тормозных и возбуждающих процессов в головном мозге в условиях патогенеза SARS-Cov-2.

Информацию о состоянии доминирующих нервных процессов в мозге предоставляет также количественное соотношение содержания ингибирующих и возбуждающих аминокислот в сыворотке крови – **Индекс тормозные САК/возбуждающие САК** [15]. Медиаторные аминокислоты приобретают особенное значение в аспекте формирования тревожных и депрессивных состояний [16]. У всех обследованных больных коронавирусом этот индекс оказался достоверно сильно повышен в 1,5-4 раза, что может свидетельствовать о нарушении психических состояний, в частности – о наличии депрессии. Интересно, что у женщин, оставаясь выше верхней границы нормы ( $\leq 1,0$ ), он ниже по сравнению с мужчинами на 40,72%.

Говоря о влиянии пола на патогенез COVID-19, стоит учесть, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) человека, необходимый фермент ренин-ангиотензиновой системы (РАС), является функциональным рецептором для коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), а также для недавно идентифицированного SARS-CoV-2 [17]. Ген, кодирующий АПФ2, расположен на X-хромосоме, в местах, обычно избегающих инактивации. Кроме того, эстроген, главный женский гормон, играет защитную роль при SARS: не только запускает иммунный ответ, но и напрямую подавляет репликацию SARS-CoV. Следует отметить, что эстроген ингибирует активность или содержание различных компонентов ренин-ангиотензиновой системы. В частности, эстроген способен регулировать содержание АПФ2 [18].

Нами был проведен также анализ аминокрамм эритроцитов больных коронавирусом (таблица 2).

**Таблица 2**

**Гендерные различия содержания свободных аминокислот в эритроцитах (Мкм/100мг) у пациентов с COVID-19**

Показатель	Референтные значения нормы без учета гендера	Мужчины	Женщины
Цистеиновая к-та	18,77±1,906	5,03±2,70	5,93±3,21
Таурин	16,77±1,21	15,07±3,17	15,32±5,22
Аспарагиновая к-та	20,50±2,15	17,76±5,37	17,82±4,57
Треонин	17,42±1,99	11,57±2,46	10,62±2,82
Серин	18,58±2,00	11,56±3,04	9,84±2,48
Аспарагин	14,19±2,08	27,70±7,90	22,77±6,45
Глутаминовая к-та	42,42±4,14	20,76±5,49	17,57±5,73
Глутамин	8,43±1,72	11,80±1,84	13,31±4,37
$\alpha$ -аминоадипиновая к-та	0	0,63±0,25	0,79±0,14
Пролин	70,90±6,56	52,24±22,18	60,43±22,02
Глицин	50,11±5,86	38,82±8,94	37,31±6,33



Аланин	29,98±4,62	27,30±5,62	26,69±4,51
Цитруллин	1,29±0,11	1,42±0,49	1,93±0,23*
α-аминомасляная к-та	2,08±0,22	1,50±0,68	2,01±0,24
Валин	26,73±3,41	12,96±4,40	11,85±3,33
Цистеин	4,08±0,31	2,31±0,63	2,38±0,44
Гомоцистеин	0	0,81±0,22	0,87±0,12
Метионин	3,19±0,46	1,55±0,43	1,49±0,29
Изолейцин	3,12±0,49	10,78±4,15	9,719±2,61
Лейцин	4,72±0,65	14,71±5,30	12,32±2,85
Тирозин	7,20±0,81	7,04±2,08	7,76±2,72
Фенилаланин	7,76±0,65	8,74±3,58	8,73±0,90
γ-аминомасляная к-та	6,04±0,72	0,78±0,15	0,94±0,27
Орнитин	1,16±0,19	12,70±4,11	12,81±4,20
Лизин	0	9,79±2,19	10,03±2,51
Гистидин	5,38±0,68	4,06±1,86	4,88±1,47
Аргинин	3,05±0,77	5,60±1,02	7,66±1,68*
Мочевина	283,24±45,33	79,88±21,10	91,70±22,35
Аммиак	46,24±5,56	60,51±11,55	72,27±9,92
Σ САК	408,57±13,29	334,99±52,94	333,79±55,12
Σ Показатели азотистого метаболизма	738,05±48,84	475,37±56,45	497,77±63,56
Σ Заменяемые САК	266,95±11,63	217,30±45,29	215,88±49,64
Σ Незаменяемые САК	81,97±5,62	79,75±9,69	77,31±14,71
Σ Иммуноактивные САК	175,00±9,82	132,71±18,32	120,49±22,12
Σ Гликогенные САК	163,32±7,26	119,97±19,09	114,13±18,24
Σ Кетогенные САК	34,04±2,02	51,06±9,0	48,56±8,18
Σ Протеиногенные САК	348,92±13,63	297,05±53,41	293,18±51,24
Σ Серосодержащие САК	45,93±2,40	24,77±4,64	25,99±6,83
Карнозин	0	2,69±1,27	3,29±0,65
Окисленный глутатион	29,22±6,73	49,40±23,58	52,50±19,90
Σ САК эритроциты/сыворотка	0	0,98±0,16	1,34±0,46

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

Эритроциты регулируют и стабилизируют процесс обмена аминокислот между тканями и кровью, поэтому их физиологическое значение не ограничивается только их участием в выполнении дыхательной функции. У человека нормальное соотношение суммарного содержания азота аминокислот в эритроцитах к содержанию его в плазме колеблется в пределах 1,52-1,82. Падение коэффициента распределения аминокислот в крови ниже 1 рассматривается как патологический синдром, являющийся следствием некомпенсированного нарушения нормальных жизнедеятельности организма [8].

В условиях инфицирования COVID-19 это соотношение составляет по всей выборке больных 1,12±0,22, при этом в 50% случаев оно ниже 1,0. Необходимо отметить, что отклонения этого показателя у мужчин отмечены в 2 раза чаще, чем у женщин (66,7% против 33,3% случаев), что может свидетельствовать о большей устойчивости женщин к патогенезу инфекции SARS-CoV-2. Можно предположить, что больший уровень эстрогенемии приводит, вероятно, к частичной стабилизации свойств мембран эритроцитов у женщин, способствуя сохранению деформируемости эритроцитов на нормальном уровне и меньшему, относительно мужчин, повышению их агрегационной активности [19].

У больных коронавирусом по сравнению со здоровыми людьми снижено содержание протеиногенных за счет незаменимых (в 1,2 раза), а также гликогенных (в 1,4 раза), серосодержащих (в 1,8 раз) САК, что может свидетельствовать об обеднении фонда САК эритроцитов, следовательно – о снижении снабжения ими тканей организма. Однако необходимо отметить, что значимых гендерных различий в суммарных содержаниях этих функциональных групп САК нами не установлено.

Концентрации отдельных САК у больных женщин и мужчин практически не различаются, за исключением повышенного у женщин по сравнению с мужчинами уровня цитруллина (на 35,9%) и аргинина (на 36,9%).

Нами также было исследовано состояние некоторых элементов антиоксидантной системы в эритроцитах больных коронавирусом, в частности – глутатиона и карнозина.

Содержание глутатиона в крови зависит от состояния синтетической функции печени, соотношения окислительно-восстановительных реакций, интенсивности захвата глутатиона другими клетками организма, а также его деградации. Глутатион выводится из плазмы крови и утилизируется преимущественно почками и легкими [11].

В нашем эксперименте выявлено, что уровень окисленного глутатиона в эритроцитах при коронавирусе по сравнению с группой контроля достоверно сильно повышен (в 1,7 раз). Учитывая доминирующий удар вируса SARS-CoV-2 по дыхательной системе, полученные нами результаты вполне согласуются с исследованием, что при развитии синдрома системного воспалительного ответа на фоне увеличения показателей перекисного окисления белков и липидов и уменьшения уровня восстановленного глутатиона снижаются уровни глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы [20], а также хроническое обструктивное заболевание легких [21].

Уровень окисленного глутатиона у пораженных SARS-CoV-2 женщин выше, чем у мужчин, на 22,4%.

Антиоксидантные свойства карнозина заключаются в его способности взаимодействовать с гидроксильным радикалом и оказывать защитное действие на биологические структуры при воздействии факторов эндозеологического повреждения. Введение карнозина предотвращает развитие неврологической симптоматики, снижает смертность, оказывает стабилизирующее действие на форменные элементы крови, при дисциркуляторной энцефалопатии повышает устойчивость липопротеинов плазмы крови к  $Fe^{2+}$ -индуцированному окислению, а также стабилизирует эритроциты по отношению к кислотному гемолизу и интенсификацию дыхательного взрыва лейкоцитов [22].

В доступной литературе не обнаружено данных о содержании карнозина в эритроцитах человека. Ранее нами на крысах выявлено, что его концентрация колеблется в интервале 10-20 мкм/100 мг [8]. Поскольку содержание ряда веществ в плазме крови крыс и особенности их обмена сопоставимы с таковыми у человека [23], можно предположить, что у больных коронавирусом концентрация карнозина в эритроцитах в 3,0 раза ниже нижней границы референтных значений.

У женщин с коронавирусом концентрация карнозина была повышена на 22,4% по сравнению с мужчинами.

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, поджелудочной железы, а также состояние щитовидной железы. Наконец, с помощью данного анализа возможно определить уровень активности антиоксидантной системы (глутатион) и адаптационный потенциал организма (карнозин). 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 в течение полугода после исчезновения его клинических признаков.

Полученные данные раскрывают некоторые стороны метаболических изменений при развитии COVID-19 с точки зрения гендерных различий. Это поможет разработать эффективные средства и методы профилактики и терапии этого заболевания.

#### **Выводы:**

1. У больных с коронавирусом имеют место значительные изменения фонда свободных аминокислот как сыворотки крови, так и эритроцитов. Анализ клинических индексов по уровню свободных аминокислот крови подтверждает полиорганную природу влияния COVID-19 на организм. В условиях исследованного заболевания уровень важнейших элементов антиоксидантной системы организма – окисленного глутатиона, достоверно сильно повышен, а карнозина снижен.

2. Фонд свободных аминокислот эритроцитов у женщин и мужчин достоверно не различается, в то же время выявлен ряд достоверных гендерных особенностей фонда свободных аминокислот в сыворотке крови.

3. Целесообразно применять гендер-ориентированный подход к лечению пациентов с COVID-19.

#### Литература:

1. БОЖКО, Е.Н. и др. Гендерные особенности цирроза печени. В: *Ж. Гродненского гос. мед. ун-та*. 2013, №3, 36-38.
2. ДАВЫДОВА, А.В. *Биохимический анализ крови в дифференциальной диагностике заболеваний печени: Учебное пособие для врачей*. Иркутск: ИГМУ, 2013. 64 с.
3. Всемирная организация здравоохранения. *Гендерные вопросы и COVID-19. Информационно-разъяснительная записка*. 14 мая 2020 г. [Дата обращения: 09.01.2021] Доступно: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332080/WHO-2019-nCoV-Advocacy-brief-Gender-2020.1-rus.pdf?sequence=17&isAllowed=y>
4. НЕДЮК, М. *Гендерная боль: Коронавирус опаснее для мужчин*. 2020. [Дата обращения: 02.01.2021] Доступно: <https://iz.ru/975282/mariia-nediuk/gendernaia-bol-koronavirus-opasnee-dlia-muz>
5. TAKAHASHI, T. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. In: *Nature*, 2020, 588, 315-320.
6. ЛЕБЕДЕВА, Е.И. Динамика и половые различия биохимических изменений в сыворотке крови при экспериментальном токсическом циррозе. В: *ВЕСТНИК ВГМУ*, 2014, том 13, №5, 23-31.
7. PITKANEN, H., OJA, S., KEMPPAINEN, K. et al. Serum amino acid concentration in aging men and women. In: *Amino Acids*, 2003, 24, no4, 413-421.
8. ГАРАЕВА, С.Н., РЕДКОЗУБОВА, Г.В., ПОСТОЛАТИ, Г.В. *Аминокислоты в живом организме*. Кишинев: АȘМ, 2009. 552 с.
9. CONDRAȚCHI, L. *Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică*. / Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2009.
10. GARAEVA, O. *Characterul modificării conținutului aminoacizilor liberi în sânge și urină la sportivii înotători în condiții stresogene*. / Teză de doctor în biologie. Chișinău, 2008.
11. СЕВЕРИН, Е.С. *Биохимия: Учебник*. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2019. 768 с.
12. *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.
13. КОЛЕНЦОВА, О., УРМАНЦЕВА, А. *Несладкая жизнь: COVID-19 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>
14. VUDU, L. Particularitățile metabolismului aminoacizilor la pacienții cu hipotiroidie. În: *Buletinul AȘM. Științe medicale*, 2014, nr.3 (44), 201-208.
15. ГОРИНА, А.С., КОЛЕСНИЧЕНКО, Л.С., БОРМОТОВА, Н.Н. Содержание аминокислот и нейромедиаторов в сыворотке крови с синдромом дефицита внимания / гиперактивности. В: *Сибирский мед. журнал*, 2012, №2, 82-84.
16. 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, 1120-1126.
17. GAGLIARDI, M.C., TIERI, P., ORTONA, E., RUGGIERI, A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-1. In: *Cell. Death. Discovery*, 2020, 6, 37.
18. CHANNAPPANAVAR R., FETT, C., MACK, M., TEN EYCK, P.P., MEYERHOLZ, D.K. PERLMAN, S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. In: *J. Immunol.*, 2017, 198, 4046-4053.
19. КАЗАНЦЕВ, А.В., СУЕТЕНКОВ, Д.Е., АНДРОНОВ, Е.В., ФИРЦОВА, И.В. Гендерные особенности реологических свойств крови (вязкость плазмы, агрегационные и деформационные свойства эритроцитов) у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. В: *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2014, 10(1), 56-61.
20. ЯСІНСЬКИЙ, Р.М. Оцінювання показників системи глутатіону залежно від варіанта перебігу захворювання у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. В: *Запорозький мед. журнал*, 2016, №2, 32-37.
21. ХУХЛІНА, О.С., УРСУЛ, О.О., ГАЙДИЧУК, В.С. Вплив екзогенного глутатіону на систему протиоксидантного захисту організму при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту. В: *Запорозький мед. журнал*, 2015, №4, 21-29.



22. БЕЛЯЕВ, М.С. *Карнозин как фактор эндоэкологической защиты организма от повреждений, вызванных окислительным стрессом.* / Дисс. канд. биол. н. Москва, 2008.
23. ПРИВАЛОВА, И.Л., ГОРПИНИЧ, А.Б., ОЗЕРОВА, И.Ю., ГЛОТОВА, И.В., БОГДАНОВА, Е.И. Анализ функциональной значимости изменений ионного состав плазмы крови в экспериментальных исследованиях с использованием крыс в качестве биологических тест-систем. В: *Современные проблемы науки и образования*, 2018, №4. [Дата обращения: 27.12.2020] Доступно: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27830>

**Примечание:** Работа выполнена в рамках проекта 20.70086.05/COV(70105): *Produse inovative pentru combaterea și atenuarea impactului pandemiei cu virusul SARS-CoV-2.*

**Сведения об авторах:**

**Ион МЕРЕУЦЭ**, доктор медицинских наук, профессор; директор Института Физиологии и Санокреатологии.

**E-mail:** ion.mereuta@usmf.md

**ORCID:** 0000-0002-9711-5351

**Федор СТРУТИНСКИЙ**, доктор биологических наук, доцент; научный консультант Института Физиологии и Санокреатологии.

**E-mail:** nutritivit@yandex.ru

**ORCID:** 0000-0002-1034-5534

**Светлана ГАРАЕВА**, кандидат биологических наук, доцент; старший научный сотрудник Института Физиологии и Санокреатологии.

**E-mail:** garaeva.47@mail.ru

**ORCID:** 0000-0002-9257-5818

**Лилия ПОЛЯКОВА**, кандидат биологических наук; старший научный сотрудник Института Физиологии и Санокреатологии.

**E-mail:** bostan-lilia@mail.ru

**ORCID:** 0000-0001-8212-096X

**Владимир КАРАУШ**, кандидат биологических наук; научный сотрудник Института Физиологии и Санокреатологии.

**E-mail:** caraus\_vadim@mail.ru

**ORCID:** 0000-0001-7214-9881

**Галина ПОСТОЛАТИ**, научный сотрудник Института Физиологии и Санокреатологии.

**E-mail:** galinapostolati@mail.ru

**ORCID:** 0000-0001-8634-4856

**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

*Prezentat la 17.06.2021*