

УДК 616-053.1/3-008.9:612.398.192

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Шейбак Л.Н.

Гродненский государственный медицинский университет



Шейбак Лидия Николаевна - к.м.н. с 1988 г., стаж практической работы 23 года, специалист-неонатолог. Область интересов: обмен веществ у новорожденных и коррекция нарушений адаптации в ранний неонатальный период. svsheibak@tut.by

В обзоре представлены собственные и литературные данные о содержании и обмене отдельных аминокислот у плода и новорожденного. Показана относительная незаменимость таурина, глицина, цистеина, тирозина, гистидина, лизина и аргинина у новорожденных. Указывается на особенности метаболизма свободных аминокислот у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: плод, новорожденные, свободные аминокислоты.

In the review the data on the contents and exchange of separate amino acids in at a fetus and newborn are submitted. The relative indispensability taurine, glycine, cysteine, tyrosine, histidine, lysine and arginine in a newborn is shown. The peculiarities of free amino acids metabolism in premature newborns are underlined.

Key words: fetus, newborn, free amino acids.

Нормальный рост и развитие плода зависят от динамики постоянного поступления аминокислот от матери к плоду. Данные о возрастных изменениях содержания свободных аминокислот в тканях плода человека немногочисленны. Известно, что при нормальном развитии плода концентрация свободных аминокислот в крови у него гораздо выше, чем у матери. Эти соотношения не изменяются в течение всей беременности. В плаценте идентифицирован ряд транспортных белков, основной функцией которых является перенос свободных аминокислот через плацентарный барьер [21, 24].

В экспериментах на крысах в возрасте 1-28 суток установлено, что общий фонд глутамата, глутамина и ГАМК в больших полушариях мозга увеличивается в процессе роста, и это является характеристикой функционального созревания мозга, повышения его метаболической активности [1]. Авторы данного исследования полагают, что увеличение общего количества свободных аминокислот в больших полушариях головного мозга и мозжечке крысят совпадает с морфо-функциональными изменениями нейронов, их миелинизацией, формированием гематоэнцефалического барьера, становлением корковой функции. Увеличение поступления свободных аминокислот в головной мозг в

неонатальном периоде отмечено также Al-Sarraf H. et al. [9], которые считали это следствием повышенного содержания аминокислот в плазме крови новорожденных.

Пул свободных аминокислот в пуповинной крови формируется в значительной степени за счет функционирования плацентарного переноса, т.е. транспортом аминокислот из крови матери к плоду. С использованием меченых лейцина и фенилаланина показано, что после введения этих соединений женщине перед плановым кесаревым сечением они обнаруживаются в крови плода. При этом скорость их окисления пропорциональна захвату меченых аминокислот из материнской крови [3,4].

Организм новорожденного характеризуется высокой потребностью в свободных аминокислотах, которая с возрастом уменьшается. Lepage et al. (1997) определяли концентрации 23 свободных аминокислот и их производных в плазме здоровых детей. Они выявили снижение концентраций 9 аминокислот в течение первого года жизни (аланин, аргинин, аспарагин, метионин, орнитин, фенилаланин, пролин, треонин, тирозин). Уровни девяти других свободных аминокислот (цистеин, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, триптофан и валин) постепенно повышались в течение

периода новорожденности и по мере дальнейшего взросления. Одновременно пять аминокислот (аспаргат, цитруллин, глутамат, серин, таурин) не следовали этим двум общим тенденциям [17].

Некоторые патологические состояния новорожденного, например, внутриутробная гипотрофия, сопровождаются аминокислотным дисбалансом, в частности, снижением концентрации ароматических аминокислот и лизина при сохраняющемся нормальном содержании их в крови матери [11].

Помимо дисбаланса свободных аминокислот в плазме крови у плодов и новорожденных с гипотрофией регистрируется снижение аминокислотного пула на 19%, причем это имеет место при одновременном увеличении содержания тирозина (на 40%) и снижении уровня таурина (на 44%). Имеются данные о дисбалансе уровней свободных аминокислот в ткани мозга крысят с гипотрофией. При этом отмечается повышение содержания аланина и снижение концентрации таурина в мозжечке и коре головного мозга [12]. Между тем замечено, что концентрация свободных аминокислот в головном мозге почти в 8 раз превышает их содержание в крови и варьирует в зависимости от возраста и пола [24].

Анализ аминокислотного спектра плазмы пуповинной крови у новорожденных детей от матерей с ожирением выявил увеличение относительного количества заменимых аминокислот. Их повышение было обусловлено, главным образом, почти двукратным увеличением содержания глицина. Одновременно имело место достоверное снижение концентраций ряда незаменимых аминокислот – метионина и изолейцина на 44%, тирозина на 25%. Избыток глицина, из которого образуется холин и ацетилхолин, способен оказывать влияние на проведение нервного импульса и активацию холинэргических эфферентных систем, к которым относятся моторные нейроны, образующие нервно-мышечные синапсы, все преганглионарные нейроны автономной нервной системы и постганглионарные нейроны парасимпатической нервной системы. Возможно, данными особенностями аминокислотного дисбаланса определяется преобладание синдрома срыгиваний в данной группе детей, а также удлинение периода аутостабилизации, когда формируется синхронизация основных функциональных систем в условиях внеутробной жизни. Одновременно следует отметить падение уровней основных гликогенных аминокислот, образование которых в организме ребенка тесно сопряжено с метаболизмом углеводов, в частности, глюкозы – аспартата, глутамата, аланина и глутамина. На не-

зрелость ферментативных систем печени указывает увеличение в плазме пуповинной крови новорожденных соотношения фенилаланин/тирозин. В период ранней адаптации у них наблюдался выраженный желтушный синдром с показаниями к фототерапии и необходимостью проведения дезинтоксикационной терапии [8].

В плазме пуповинной крови новорожденных от матерей с гестационным ожирением выявлено снижение аминокислотного пула на 17%, которое вызвано падением уровней незаменимых аминокислот: метионина, лейцина, тирозина, а также заменимой аминокислоты – глицина. Кроме того, в плазме пуповинной крови новорожденных этой группы обнаружено снижение содержания этаноламина. Данные особенности аминокислотного дисбаланса в пуповинной крови, а именно снижение содержания этаноламина и глицина, определяют возможную недостаточность синтеза фосфолипидов, которые играют важную роль в структуре и функции клеточных мембран, активации мембранных и лизосомальных ферментов, в проведении нервных импульсов, свертывании крови и иммунологических реакциях.

Вследствие дисбаланса в содержании отдельных аминокислот в биологических системах изменяется их транспорт в клетку, в ней накапливаются отдельные аминокислоты, что ведет к еще большему усугублению дисбаланса. Между тем, обеспечение нормального физиологического транспорта аминокислот в клетки является важным условием сохранения жизнеспособности последних и поддержания целостности субклеточных структур. В экспериментах с мечеными по атому азота аминокислотами установлено, что в организме млекопитающих поддерживается внутриклеточный запас свободных аминокислот, не входящих в состав белков, т.н. аминокислотный фонд. Он восполняется за счет аминокислот, содержащихся во внеклеточных жидкостях, процессов образования аминокислот в других путях обмена веществ, а также в результате постоянно происходящего в клетке гидролиза белковых молекул. Аминокислоты являются предшественниками целого ряда гормонов, нейромедиаторов, кофакторов и других биологически активных регуляторов метаболизма, что позволяет им оказывать влияние на регуляцию деятельности практически всего организма.

В эксперименте на мышах в возрасте от 15 суток эмбрионального развития до взрослого состояния исследованы колебания в гипоталамусе уровнем моноаминов и нейротрансмиттерных аминокислот. Показано, что моноамины обнаруживаются в

мозге на раннем этапе его развития, и максимум формирования катехоламиновой системы происходит к моменту рождения, когда ее роль в созревании нейросекреторных систем наиболее значительна. Считается, что нейротрансмиттерные аминокислоты (глутамат и таурин) являются основными медиаторами в гипоталамусе, поскольку их концентрации в 5-10 раз превышают уровни глицина и ГАМК. Обе аминокислоты выявляются синхронно в процессе развития мозга, и их уровень прогрессивно повышается по мере роста организма. Увеличение концентрации ингибиторного нейротрансмиттера ГАМК происходит в конце неонатального периода и в препубертатном периоде, что указывает на участие ГАМК в процессах нейрогенеза в гипоталамусе и становлении секреторных циклов. Нейроны гипоталамуса активно продуцируют допамин, глутамат, таурин и глицин [20,23].

Изменения интенсивности метаболизма аминокислот наблюдаются при различных типах гормональных нарушений, в частности, при инсулиновой недостаточности. Известно, что инсулин усиливает биосинтез белка и снижает уровень свободных аминокислот в плазме крови [13]. При гипоинсулинемии отмечено повышение концентрации аланина, серина, аспартата в печени и мышечной ткани. Доказано, что инсулин стимулирует утилизацию экзогенных аминокислот после их парентерального введения, особенно в периоде новорожденности [395]. Это подтверждено и исследованиями Davis T.A. et al. (1998), которые отмечали, что новорожденные синтезируют белки с очень высокой скоростью и в этой связи максимально эффективно используют аминокислоты пищи [15]. Показано, что между уровнем свободных аминокислот в сыворотке крови и содержанием инсулина имеется гомеостатическая связь. Уровень свободных аминокислот в крови после инъекции инсулина снижается, а после введения аминокислотной смеси, напротив, повышается содержание инсулина. Инсулин усиливает транспорт аминокислот через плазматические мембраны [1,5].

Изокалорийный низкобелковый рацион (8% белка вместо 20% в контрольной группе) при его употреблении в гестационном периоде ведет к уменьшению секреции инсулина островковыми клетками поджелудочной железы плода. При этом уменьшается содержание таурина в плазме крови как беременных крыс, так и их плодов. Прямая стимуляция поджелудочной железы введением таурина, метионина или лейцина увеличивает освобождение инсулина. В случае потребления низкобелкового рациона не наблюдается эффекта от введе-

ния таурина или метионина. Напротив, лейцин, вводимый на фоне низкобелкового рациона, снижал высвобождение инсулина. В случае добавления 2,5% таурина с питьевой водой в контрольной и опытной группах повышалась концентрация таурина в плазме крови самок и плодов. Секреция инсулина при этом сохранялась на уровне контрольных значений после дополнительного введения таурина, метионина, аргинина или лейцина. Эти данные подчеркивают особую важность таурина для развития и нормального функционирования β -клеток поджелудочной железы [13].

Глюкоза активно используется для синтеза заменимых аминокислот, в частности, пролина, аспартата, серина, глутамата, аланина и глицина. После введения меченой глюкозы недоношенным новорожденным, находившимся на парентеральном питании, обнаружено внедрение метки практически во все заменимые аминокислоты. Одновременно глюкоза, как основной источник энергии, повышает всасывание свободных аминокислот в кишечнике [18]. Между тем, превращение глюкозы в пролин, аспартат и цистеин у недоношенных новорожденных не обеспечивает полностью потребности организма в этих аминокислотах, что делает их относительно незаменимыми. Ограниченное превращение глюкозы в эти аминокислоты не является результатом низкого содержания глюкозы в биологических жидкостях, проявлением незрелости соответствующих внутриклеточных ферментов. Считают, что среди вышеуказанных аминокислот пролин является абсолютно незаменимым у глубоко недоношенных новорожденных [19].

Используя овариэктомированных крыс, находящихся на заместительной терапии эстрогенами, изучали влияние различных путей введения таурина на секрецию пролактина. Обнаружено, что таурин в дозах от 100 до 500 мг/кг массы, вводимый внутрибрюшинно, не оказывает влияния на секрецию пролактина. Между тем, уже через 15 мин после введения таурина в дозе 3 нмоль в желудочки мозга достоверно увеличивался уровень пролактина в плазме крови (на 78 ± 9 нг/мл сверх базального уровня, $p < 0,01$). Однако прямое добавление таурина к культуре клеток гипоталамуса не повышало уровень секреции пролактина даже через 5 ч инкубации. Сопоставляя эти данные, авторы подчеркивают наличие у таурина центрального механизма действия [10].

Концентрация свободных аминокислот в плазме крови здорового взрослого человека является одной из констант гомеостаза и при нормальной обеспеченности белком поддерживается на посто-

яном уровне. У недоношенных новорожденных содержание свободных аминокислот в плазме крови зависит не только от уровня потребления белка, но и от степени зрелости ферментных систем, ответственных за метаболизм отдельных аминокислот. Физиологическая незрелость некоторых ферментативных систем печени приводит к повышению уровней фенилаланина, тирозина, метионина в плазме крови. Эти сдвиги бывают особенно значительными, когда недоношенный ребенок получает смеси с неадаптированным белковым составом, который обычно на 80% представлен казеином. В то же время незрелость ферментативных систем метаболизма у недоношенных детей приводит к тому, что цистеин и таурин приобретают для них характер абсолютно незаменимых. Таким образом, у недоношенных детей, получающих обычные питательные смеси, существует опасность возникновения метаболического стресса и возможность дефицита отдельных аминокислот. Существует также вероятность развития недостаточности других аминокислот. Так ряд исследователей относят глицин к незаменимым для новорожденных детей аминокислотам, что обусловлено высокой интенсивностью его метаболизма в раннем неонатальном периоде, а также низким содержанием в грудном молоке. С другой стороны, повышение уровня треонина в плазме крови при его относительном дефиците в тканях у недоношенных детей может быть обусловлено незрелостью ключевого фермента его метаболизма – серинтреониндегидратазы [3,5].

Концентрации фенилаланина и тирозина в плазме крови являются важными параметрами, характеризующими адекватность и безопасность искусственного вскармливания, поскольку повышение концентрации этих аминокислот у недоношенных детей оказывает неблагоприятное влияние на развитие мозга [2-4,6].

Нами у 224 доношенных новорожденных детей исследован аминокислотный состав сыворотки пуповинной крови. Среднее содержание свободных аминокислот и некоторых их производных в сыворотке пуповинной крови приведено в таблице.

Определение свободных аминокислот в плазме пуповинной крови показало, что у недоношенных новорожденных детей снижено общее содержание свободных аминокислот по сравнению с доношенными. Концентрации незаменимых аминокислот аргинина, изолейцина и треонина у недоношенных новорожденных также ниже. Напротив, содержание таких аминокислот, как аланин, пролин и аспарат у недоношенных новорожденных

Таблица
Содержание свободных аминокислот и их производных (нмоль/мл) в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей (n=224)

Аминокислота	M±m
Цистеиновая кислота	20,5±1,8
Таурин	435±17,0
Аспарат	93±4,8
Треонин	334±12,0
Серин	290±12,6
Глутамат	436±15,5
Глутамин	520±42,4
Глицин	760±45,0
Аланин	677±30,8
Валин	316±14,7
Метионин	63±4,9
Изолейцин	92±4,0
Лейцин	205±9,0
Тирозин	133±6,6
Фенилаланин	160±7,1
Этаноламин	120±7,1
Орнитин	273±11,0
Лизин	507±21,5
Гистидин	196±9,5
Сумма	5630
Заменимые/незаменимые	1,81
АРУЦ/ААК	2,09
Глутамат/глутамин	0,84
Фенилаланин/тирозин	1,20

были гораздо выше [26].

Перинатальное повреждение мозга является одной из важнейших клинических проблем. Исследования показывают, что возбуждающие нейрорактивные аминокислоты могут играть особую роль в развитии гипоксически-ишемического поражения мозга у новорожденных. Мозг недоношенного ребенка более чувствителен к токсическим эффектам возбуждающих аминокислот. Гипоксическая ишемия сопровождается выходом из клеток нейронов и глии возбуждающих аминокислот, а, в свою очередь, гипоксически-ишемическое повреждение мозга приводит к уменьшению числа рецепторов для возбуждающих аминокислот [7,16].

Итак, метаболизм свободных аминокислот у новорожденных характеризуется следующими особенностями:

- 1) повышенной потребностью в незаменимых аминокислотах по сравнению с детьми более старшего возраста;
- 2) тенденцией к гиперфенилаланинемии и гиперметионинемии вследствие низкой активности фенилаланингидроксилазы и цистатионазы;
- 3) относительной незаменимостью цистеина, тирозина, гистидина, лизина, аргинина и таурина.

Литература

1. Западнюк В.И., Купраш Л., Заика М. Аминокислоты в медицине. – 1982. – Киев, Здоровье. – 190 с.
2. Нетребенко О.К., Ладодо К.С., Яцык Г.В. Особенности аминокислотного обмена у недоношенных детей при различных видах вскармливания // Вопр. питания. – 1995. – N4. – С.20-23.
3. Шейбак М.П., Нефедов Л.И., Шейбак Л.Н. Значение таурина для растущего организма // Рос. вестник перинатологии и педиатрии - 1995. – N5. - С.48-52.
4. Шейбак Л.Н., Шейбак В.М. Биологическая роль таурина у животных и человека (обзор) // Здоровоохранение - 1996. - N2. - С.39-41.
5. Шейбак Л.Н., Шейбак В.М. Аминокислоты пуповинной крови у новорожденных детей с внутриутробной гипоксией // Здоровье детей Беларуси : Мат. VII съезда педиатров Республики Беларусь. - Минск, 1999. - С.228.
6. Шейбак Л.Н. Некоторые итоги и перспективы применения таурина в перинатологии // Клинико-лабораторные аспекты метаболической терапии : Сб. статей 2-ой Республиканской конф., посв. 65-летию со дня основания кафедры биохимии ВГМУ. - Витебск, 1999. - С.205-207.
7. Шейбак Л.Н., Шейбак В.М. Механизмы гипоксически-ишемического поражения мозга у плода и новорожденного // Медицинские новости. – 2000. - №4. – С.17-20.
8. Шейбак Л.Н., Гарелик Т.А., Семенцова С.В. Особенности аминокислотного состава крови новорожденных детей от матерей с нарушением жирового обмена // Здоровоохранение. – 2001. - №1. – С.5-7.
9. Al-Sarraf H., Preston J., Segal M. Changes in the kinetics of the acidic amino acid brain and CSF uptake during development in the rat // Brain Res. Dev. Brain Res. – 1997. – V.18, N1. – 127-134.
10. Arias P., Jarry H., Convertini V. Changes in mediobasal hypothalamic dopamine and GABA release: a possible mechanism underlying taurine-induced prolactin secretion // Amino Acids – 1998. – V.15, N1-2. – P.5-11.
11. Boehm G., Raina N. Postmenstrual age correlates to indices of protein metabolism in very low weight infants // J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1993. – V.51, N1. – P.1-15.
12. Byrd D., Wilteang A., Rodeck B. The plasma amino acid profile and its relationships to standard quantities of liver function in infant and children with extrahepatic biliary atresia and preterminal liver cirrhosis // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. – 1993. – V.31, N4. – P.197-204.
13. Cherif H., Reusens B., Ahn M.T., Hoet J.J. Effects of taurine on the insulin secretion of rat fetal islets from dams fed a low-protein diet // J.Endocrinol. – 1998. – V.159, N2. – P.341-348.
14. Chien P., Smith K., Watt P. Protein turnover in the human fetus studied at term using stable isotope tracer amino acids // Am. J. Physiol. – 1993. – V.265, N1. – P.31-35.
15. Davis T., Burrin D., Fiorotto M. Roles of insulin and amino acids in the regulation of protein synthesis in the neonate // J.Nutr. – 1998. – V.128, N2. – P.347-350.
16. Hagberg H. Hypoxic-ischemic damage in the neonatal brain: excitatory amino acid // Dev. Pharmacol. Ther. – 1992. – V.18, N3-4. – P.139-144.
17. Lepage N., McDonald N., Dallaire L., Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population // Clin. Chem. – 1997. – V.43, N12. – P.2397-2402.
18. Miller R., Jahoor F., Jaksis T. Decreased cysteine and proline synthesis in parenterally fed premature infants // J.Pediatr. Surg. – 1995. – V.30, N7. – P.953-957.
19. Miller R., Keshen T., Jahoor F. Compartmentation of endogenous synthesized amino acids in neonates // J. Surg. Res. – 1996. – V.65, N1. – P.199-203.
20. Miranda L., Mendoza R., Palacios E. Levels of monoamine and amino acid neurotransmitters in the developing male mouse hypothalamus and in histotypic hypothalamic cultures // Int. J. Dev. Neurosci. – 1998. – V.16, N5. – P.403-412.
21. Moe A.J. Placental amino acid transport // Am. J. Physiol. – 1995. – V.268, N6. – P.1321-1331.
22. Moriyama I.S., Ueda S., Akasaki M. Changes in taurine and other free amino acid levels in the blood of developing fetuses // Acta paediat. jap. - 1984. - Vol.21. - P.20-27.
23. Pastuszko A. Metabolic responses of the dopaminergic system during hypoxia in newborn brain // Biochem. Med. Metab. Biol. – 1994. – V.51, N1. – P.1-15.
- 372.24. Su L., Lei H., Yu H. A comparison of plasma amino acid concentrations between appropriate and small for gestational age fetus // Chung Hua Fu Chan Ko Tsia. Chin. – 1996. – V.31, N2. – 93-96.
25. Wray-Cahen D., Beckett P., Nguen H., Davis T. Insulin-stimulated amino acid utilization during glucose and amino acid clamps decreases with development // Am. J. Physiol. – 1997. – V.273, N2. – P.305-314.
26. Yu K. Umbilical and maternal amino acid concentrations in appropriate and small for gestational age infants // Chung Hua Hsueh Tsia Chin Taipei – 1992. – V.72, N8. – P.453-455.

Мать выносила ребенка в своей печени

Девочка по имени Нхала, что переводится с зулусского как «удача», родилась здоровой после того, как всю беременность провела в печени своей матери. Всего было зафиксировано 14 таких беременностей, и лишь четыре из них закончились рождением живого ребенка.

Нхала появилась на свет 25 мая в результате сложной операции. Стразу после рождения ей было обеспечено дыхание чистым кислородом, однако искусственной вентиляции легких не потребовалось. Девочка весом 2.8 кг и ее 20-летняя мать чувствуют себя хорошо.

Врачи обнаружили, что ребенок развивается в печени только в начале текущей недели, когда делали матери Нхалы рентгенологическое исследование. Им было известно о том, что беременность внематочная, но никто не подозревал, что плацента имплантирована в печень.

«Нхала действительно очень счастливый ребенок», - сказал гепатолог Джек Крайдж, участвовавший в выполнении операции. Большинство плодов, развивающихся вне матки, погибает через несколько недель после зачатия. К тому же, такая беременность - большой риск для матери.

Об этом сообщает [Lenta.Ru](#) со ссылкой на BBC News.