

## ПРОФИЛЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

*Влада ФУРДУЙ, Светлана ГАРАЕВА, Анна ЛЕОРДА,  
Галина РЕДКОЗУБОВА, Галина ПОСТОЛАТИ, Марианна СУЛА*

*Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы*

### PROFILUL AMINOACIZILOR LIBERI ÎN SERUL SANGUIN ȘI ÎN URINA COPIILOR CU SINDROM DOWN

A fost investigat profilul aminoacizilor liberi în serul sanguin și în urina copiilor cu sindrom Down, ce poate servi drept model al dizontogenezei. Aceasta din urmă este condiționată de modificările genetice și se caracterizează prin leziuni ale componentei cognitive a sănătății psihice. Rezultatele prezentului studiu sugerează implicarea directă a aminoacizilor liberi în dezvoltarea disfuncțiilor structurilor cerebrale și diverselor sisteme ale organismului, ca urmare a unui dezechilibru al aminoacizilor cu conținut de sulf, mediator, esențiali și cetogeni. Acest dezechilibru duce în mod inevitabil la subdezvoltarea componentelor neurofiziologic, verbal, cognitiv, social-comportamental ale sănătății psihice.

**Cuvinte-cheie:** *sănătate psihică, aminoacizi, sindrom Down.*

### PROFILE FREE AMINO ACIDS OF SERUM AND URINE IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

There was investigated the amino acids profile of serum and urine in children with Down's syndrome, which can serve as a model dizontogenesis due to changes in gene and is characterized by lesions of the cognitive component of mental health. The results of this study suggest direct involvement of free amino acids in the development of dysfunction of brain structures and the various systems of the body as a result of an imbalance of sulfur, mediator, essential and ketogenic amino acids. This inevitably leads to underdevelopment of neurophysiologic, speech, cognitive, social and behavioral components of mental health.

**Keywords:** *mental health, amino acids, Down syndrome.*

Когнитивный компонент психического здоровья отражает формирование у детей внимания, памяти, мышления, которые неразрывно связаны с состоянием нейрофизиологической интегральной и нейрохимической системами мозга, а также с генетической составляющей нейрофизиологического компонента [15]. Моделью дизонтогении, обусловленной наследственными факторами на уровне генных изменений и хромосомных aberrаций [7] и характеризующейся поражениями когнитивного компонента психического здоровья, могут быть дети с болезнью Дауна.

Синдром Дауна – генетическая аномалия, врожденная хромосомная болезнь, возникающая вследствие увеличения количества хромосом [5] у одного ребенка из 650 новорожденных. Цитогенетические варианты включают простую трисомную форму, транслокационную форму и мозаичный вариант [5]. В последние годы на молекулярном уровне расшифрован патогенез заболевания, главная причина которого обусловлена повышенной экспрессией белков – предшественников  $\beta$ -амилоида [16]. Симптомы синдрома Дауна видны уже при появлении на свет новорожденного ребенка – плоское лицо, косой разрез глаз, складка на верхнем веке, неправильная форма черепа [12, 13].

Типичным проявлением болезни Дауна является снижение интеллекта, коэффициент умственного развития колеблется между 20 и 49 [3]. Подавляющее большинство обследованных детей – имбецилы (86%), 10% – с идиотией, 4% – дебилы [19]. Понимание речи ограничено, инструкции выполняются плохо, словарный запас беден. Для экспрессивной речи характерна простая фраза, слоговая структура слов нарушена, часто обнаруживается грубое нарушение фонетики шипящих и свистящих звуков. Логико-грамматическая сторона речи затруднена, чтение и письмо формируются с трудом, счетные операции резко затруднены. Такие дети легко отвлекаемы, внушаемы; внимание и память у них значительно снижены, механическая память преобладает над смысловой. Абстрактное мышление резко ограничено [10]. Состояние эмоциональной сферы больных характеризуется рядом особенностей, отличающих болезнь Дауна от других форм слабоумия: эмоциональная живость, относительная сохранность эмоций по сравнению с выраженностью интеллектуального дефекта [19]. Дети очень привязаны к близким, ласковы, однако отличаются неустойчивостью настроения с аффективными вспышками, немотивированным негативизмом [1].

При болезни Дауна обнаруживаются разнообразные пороки развития: врожденные пороки сердца (50% случаев) и магистральных сосудов, пороки развития пищеварительной системы (атрезии разных отделов), легких, сужение мочеточника, поликистоз и агенезия почек, ожирение, снижение основного обмена. Гипотиреоз, или снижение функции щитовидной железы, бывает у трети больных синдромом Дауна, как следствие – возможность развития сахарного диабета. Головной мозг уменьшен, лобные доли недоразвиты, борозды и извилины недостаточно дифференцированы, нередко имеются аномалии сосудов мозга. Могут быть нарушены процессы миелинизации головного и спинного мозга. Отмечается недостаточное развитие клеточных структур в диэнцефальной области [9]. ЭЭГ-исследование детей с болезнью Дауна выявляет задержку формирования биоэлектрической активности, отсутствие дифференцированности ритма [2].

Общеизвестно, что биохимические нарушения неизбежно сопровождают любые патологические изменения тех или иных функций, в том числе и дизонтогенез психического здоровья [11]. Уже обоснована теоретически, доказана экспериментально и продемонстрирована клинически целесообразность и перспективность использования показателей фонда свободных аминокислот и их производных для характеристики метаболического дисбаланса при различных патологиях развития. У детей с болезнью Дауна обнаружены изменения содержания аминокислот в крови и моче [6]. В частности, уровень аминокислот в крови, по данным Carver [цит. по 6, 2] и др., является стабильным. Т.Н. Волкова и В.В. Русских [цит. по 6, 2], указывали на отклонения от нормы в содержании тирозина и аргинина при болезни Дауна. Отмечено снижение лейцина, фенилаланина, валина, аланина, глицина, серина. King, Goodman, Thomas [цит. по 6, 2] подчеркивали большую вариабельность в экскреции аминокислот и значительное уменьшение выделения таурина с мочой. Опубликован ряд данных относительно гипер-аминоацидурии у умственно отсталых лиц. По данным Kishimoto Kenichi [цит. по 6, 2] с соавторами, обнаружено увеличенное выделение некоторых аминокислот, а Wright, Poser и Bunch [цит. по 6, 2] отмечали повышенное выделение с мочой  $\beta$ -аминомасляной [6, 2]. Однако эти авторы проводили определение свободных аминокислот методом бумажной хроматографии, их данные об обмене аминокислот при болезни Дауна основаны на небольшом материале и носят противоречивый характер.

Нами было проведено исследование особенностей показателей азотистого обмена (ПАО), в том числе свободных аминокислот (САК) сыворотки крови и мочи у 2-х – 12-месячных детей с установленным диагнозом синдрома Дауна и здоровых детей того же возраста. Анализ САК осуществляли методом жидкостной ионообменной хроматографии на аминокислотном анализаторе ААА-339 М, Чехия. Статистическую обработку полученных данных проводили методом Стьюдента.

Результаты нашего исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Содержание показателей азотистого обмена в сыворотке крови и в моче у детей контрольной группы и у детей с синдромом Дауна**

№№	Аминокислота	Сыворотка крови, мкмоль/100 мл		Моча, мг/100 мг	
		Контрольная группа	Синдром Дауна	Контрольная группа	Синдром Дауна
1	Цистеиновая кислота	0,50±0,08	3,25±0,61*	2,75±0,53	3,81±4,23
2	Таурин	10,99±1,43	12,87±2,23	12,01±2,57	14,87±11,89
3	Аспарагиновая кислота	7,50±0,80	3,42±0,53*	2,76±0,50	1,25±0,44*
4	Гидроксипролин			6,03±0,88	3,58±2,91
5	Треонин	11,40±2,39	7,70±1,81*	0,93±0,12	1,36±1,22
6	Серин	9,85±1,87	11,42±1,73	6,75±0,73	5,41±5,47
7	Аспарагин	11,00±1,87	9,78±2,52	1,14±0,18	2,70±1,92
8	Глутаминовая кислота	16,82±1,67	22,27±6,36	1,05±0,14	5,58±5,32
9	Глутамин	31,80±7,81	25,50±5,28	9,02±1,33	14,03±14,77
10	$\alpha$ -аминоадипиновая кислота	0,35±0,06	0,41±0,05	0,45±0,06	0,44±0,65
11	Пролин	17,50±2,33	12,55±2,37*	3,04±0,47	4,95±5,96
12	Глицин	15,32±4,03	19,48±3,65	8,21±1,43	7,14±7,56

13	Аланин	22,50±3,83	26,21±5,23	5,50±0,70	5,36±5,90
14	Цитруллин	2,25±0,45	2,32±0,58	0,31±0,05	0,53±0,46
15	α-аминомасляная	1,22±0,16	2,99±0,64*	0,28±0,05	0,30±0,28
16	Валин	15,00±2,25	10,80±2,54*	1,57±0,20	0,59±0,66*
17	Цистеин	2,75±0,50	7,45±2,08*	2,14±0,36	1,40±1,36
18	Гомоцистеин	0,30±0,06	0,94±0,26*	0,28±0,05	0,25±0,02
19	Метионин	2,55±0,26	1,13±0,20*	0,39±0,06	0,67±0,58
20	Цистатионин			0,30±0,05	0,44±0,28
21	Изолейцин	9,50±1,24	3,47±0,38*	0,79±0,14	0,86±0,64
22	Лейцин	12,00±1,80	6,46±1,42*	1,14±0,15	0,71±0,22*
23	Тирозин	6,29±1,04	5,58±0,67	1,14±0,14	3,94±5,20
24	Фенилаланин	6,50±1,05	5,20±0,85	0,43±0,07	1,92±2,33
25	β-аланин			0,55±0,09	4,34±6,80
26	β-аминомасляная кислота			0,57±0,08	0,49±0,45
27	γ-аминомасляная кислота	0,28±0,05	0,54±0,18*	0,28±0,03	0,39±0,27
28	Этаноламин			1,25±0,22	0,99±1,37
29	Триптофан			0,26±0,03	0,34±0,68
30	Орнитин	5,34±0,85	8,01±1,29*	0,50±0,06	0,57±0,48
31	Лизин	18,39±2,39	13,98±1,86*	2,02±0,41	3,18±4,58
32	Гистидин	13,05±2,87	7,71±0,90*	3,93±0,66	13,39±16,35
33	1-метилгистидин			2,01±0,25	3,02±4,17
34	3-метилгистидин			1,50±0,26	2,66±2,69
35	Аргинин	9,68±1,74	4,33±1,38*	1,71±0,26	1,03±1,45
36	Мочевина	446,22±66,93	306,34±79,24*	153,57±30,41	587,17±298,02*
37	Аммиак	15,50±1,86	66,30±14,63*	17,14±3,00	10,41±5,67
38	<b>Σ САК</b>	<b>260,62±39,76</b>	<b>235,78±24,51</b>	<b>82,54±13,62</b>	<b>112,48±108,64</b>
39	<b>Σ ПАО</b>	<b>722,34±126,77</b>	<b>608,43±89,70</b>	<b>253,26±52,42</b>	<b>710,06±340,13*</b>

$P \leq 0,05$

Анализ полученных данных показывает, что на фоне практически неизмененного суммарного содержания САК в сыворотке крови детей с синдромом Дауна наиболее значительно снижены: аргинин и аспартат (в 2,2 раза), изолейцин (в 2,7 раза), лейцин (в 1,9 раза), метионин (в 2,7 раза), гистидин (в 1,7 раза), треонин (в 1,5 раза), пролин и валин (в 1,4 раза). Дефицит валина, изолейцина и лейцина в сыворотке крови детей с синдромом Дауна может свидетельствовать о недостаточном их поступлении в кровь вследствие нарушения их всасывания в ЖКТ. Эти незаменимые аминокислоты активно участвуют в синтезе белка, особенно в мышечной ткани, стимулируют поступление других аминокислот в мышцы, в синтезе гормона роста, активизируют обмен инсулина и метаболитов цикла Кребса, а также играют важную роль в энергетике и метаболизме нервных клеток [14].

Между тем значительно повышено содержание цистеиновой кислоты (в 6,5 раз), цистеина (в 2,7 раза), гомоцистеина (в 3,2 раза), γ-АМК (в 2,0 раза), орнитина (в 1,5 раза), α-аминомасляной кислоты (в 2,4 раза).

Далее представлены результаты определения суммарного содержания САК в сыворотке крови и в моче у детей контрольной группы и у детей с синдромом Дауна (табл.2).

Анализ данных таблицы позволяет констатировать, что содержание незаменимых САК в сыворотке крови больных снижено в 1,6 раза, тогда как концентрация заменимых аминокислот почти не изменяется. Содержание кетогенных САК в сыворотке крови детей с синдромом Дауна значительно снижено (в 1,5 раза) на фоне неизмененного содержания гликогенных САК. Известно, что при окислении кетогенных САК образуется ацетил-S-КоА, который принимает участие в синтезе кетоновых тел, жирных кислот и холестерина [4]. Это может свидетельствовать о нарушении жирового обмена, что приводит к некоторому избыточному весу у таких детей.

Таблица 2

## Суммарное содержание САК различных функциональных групп в сыворотке крови и в моче у детей контрольной группы и у детей с синдромом Дауна

№№	Функциональные группы	Сыворотка крови, мкмоль/100 мл		Моча, мг/100 мг	
		Контрольная группа	Синдром Дауна	Контрольная группа	Синдром Дауна
1	Заменяемые	141,33±32,55	143,66±13,92	40,70±7,16	51,77±52,34
2	Незаменяемые	98,06±15,40	60,79±8,37*	13,14±1,87	24,02±27,55
3	Иммуноактивные	97,09±12,17	99,59±16,25	22,37±4,18	24,38±22,17
4	Гликогенные	81,57±14,77	79,03±9,97	25,71±3,75	21,11±21,03
5	Кетогенные	52,68±7,36	34,70±4,90*	5,75±0,91	10,94±12,60
6	Протеиногенные	239,39±36,21	204,45±21,58	53,84±6,84	75,79±79,46
7	Серосодержащие	17,09±3,60	25,64±4,76*	17,59±2,80	21,43±18,14

P ≤ 0,05

Анализ данных таблиц 1 и 2 показывает, что на фоне повышенной (в 1,5 раза) концентрации серосодержащих САК имеет место их дисбаланс в сыворотке крови детей с синдромом Дауна. Поскольку содержание гомоцистеина повышено, а метионина снижено, можно предположить, что при синдроме Дауна нарушается реметилирование гомоцистеина в метионин [4]. Дисбаланс концентраций серосодержащих аминокислот косвенно свидетельствует о нарушении метаболизма метионина, следствием чего могут являться отставания роста и развития, патологии зрения, прогрессирование умственной отсталости [3]. Ранее было показано [17], что содержание и соотношение серосодержащих аминокислот играет важнейшую роль в поддержании функционального состояния всех основных органов и систем организма. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот приводит к многообразным патологическим последствиям для организма (повреждениям стенок артерий, клеток головного мозга, структуры ДНК, нарушениям внутриутробного развития и т.д.). Их количественные изменения во многом определяют уровень здоровья, в частности психического, и могут быть использованы в качестве его маркеров. Следует отметить, что повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови является предиктором патологий сердечно-сосудистой системы [18]. Действительно, для детей с синдромом Дауна характерны эти патологии [2].

Нами были проанализированы некоторые индексы: F – индекс Фишера, С – индекс, свидетельствующий о наличии воспалительного процесса, Р – индекс, характеризующий функциональное состояние ЖКТ, Т - индекс, характеризующий активность щитовидной железы (рис.1).

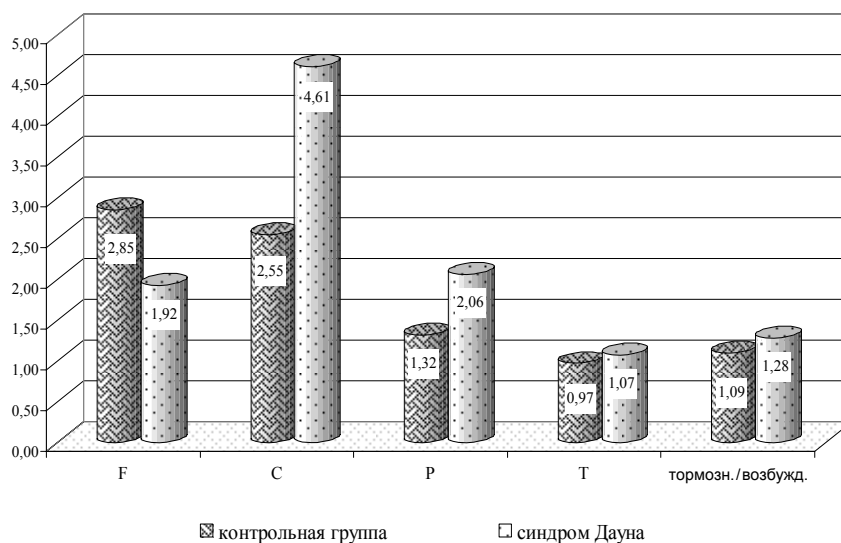


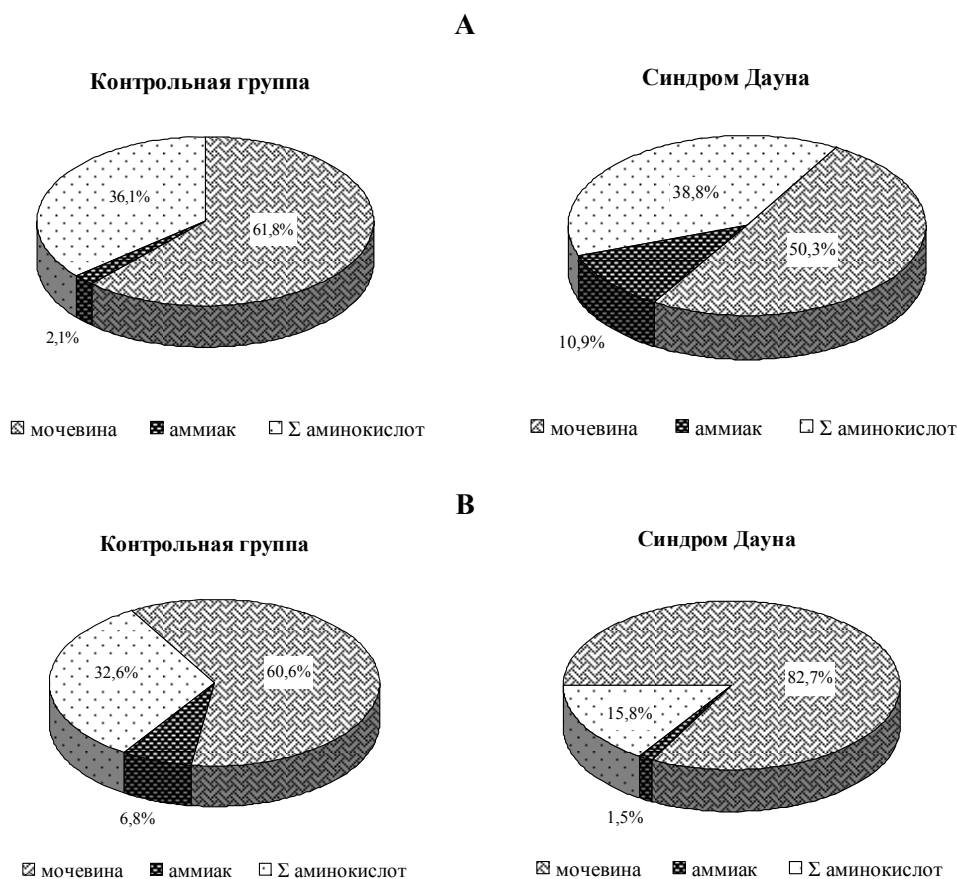
Рис.1. Клинические индексы у детей контрольной группы и у детей с синдромом Дауна.

Как видно из рис.1, у детей с синдромом Дауна снижен индекс Фишера (в 1,5 раза), повышены индексы Р (в 1,6 раза) и С (в 1,8 раза). Это может свидетельствовать о функциональных нарушениях жизненно важных систем. Выявлено также незначительное увеличение индекса *тормозные/возбуждающие* САК (в 1,2 раза), что указывает на неоднозначные изменения концентраций медиаторных аминокислот в головном мозгу у детей с синдромом Дауна и, как следствие, на неустойчивость у них эмоционального компонента психического здоровья.

Наконец, необходимо отметить изменение содержания конечных продуктов азотистого обмена (мочевина и аммиак) в сыворотке крови детей с синдромом Дауна. По сравнению с контрольной группой, концентрация мочевины у них снижена в 1,5 раза, а концентрация аммиака повышена в 4,3 раза.

Соотношения *глутамин/аммиак* ( $2,05 \pm 0,21$  в контрольной группе и  $0,38 \pm 0,07$  у больных детей) и *мочевина/аммиак* ( $28,79 \pm 2,31$  в контрольной группе и  $4,62 \pm 1,03$  у больных детей), характеризующие утилизацию аммиака и синтез мочевины в печени, у детей с синдромом Дауна достоверно снижены, соответственно, в 5,3 и 6,2 раза, что вполне коррелирует с падением такого показателя функциональной активности гепатоцитов, как индекс Фишера.

Проводилось также сравнение относительного содержания продуктов азотистого обмена в крови и моче детей контрольной группы и детей с синдромом Дауна (рис.2).



**Рис.2.** Относительное содержание продуктов азотистого обмена в крови (А) и моче (В) детей контрольной группы и детей с синдромом Дауна.

Сравнительный анализ содержания САК в моче здоровых детей и детей с синдромом Дауна показал (табл.1), что у последних имеет место повышенная экскреция САК (в 1,4 раза), то есть для таких детей характерна гипераминоацидурия. Однако необходимо отметить, что полученные результаты содержания аминокислот в моче детей с синдромом Дауна отличаются большой вариабельностью. Это вполне совпадает с приведенными выше данными литературы [6]. Наиболее значительно повышена концентрация глутаминовой кислоты (в 5,3 раза), фенилаланина (в 4,5 раза), β-аланина (в 7,9 раз),



тирозина и гистидина (в 3,4 раза). Повышенное выведение  $\beta$ -аланина объясняет, вероятно, его недостаток в клетках головного мозга и, как следствие, недостаточность энергетического обмена в нейронах, так как  $\beta$ -аланин стимулирует образование КоА [4].

Вместе с тем, содержание некоторых САК в моче больных детей снижено: валина в 2,7 раза, аспартата в 2,2 раза, цистина в 1,5 раза, аргинина в 1,7 раза. Отметим, что концентрация этих аминокислот снижается и в крови, и в моче, что, вероятно, свидетельствует о сниженном их всасывании в ЖКТ.

Пониженное содержание оксипролина в моче детей с синдромом Дауна (в 1,7 раза) в сочетании с повышенной концентрацией пролина (в 1,6 раза) свидетельствует об изменении метаболизма этих аминокислот и о дефиците в крови аскорбиновой кислоты как компонента их превращений.

Сравнительный анализ концентраций САК в сыворотке крови и моче (табл.1) позволяет сделать следующее заключение: концентрация цистина в сыворотке крови повышена, а в моче снижена, и это может свидетельствовать о пониженной реабсорбции этой аминокислоты почками. Между тем высокая концентрация глутамата, фенилаланина, тирозина, метионина, лейцина, пролина, лизина и гистидина в моче, на фоне их пониженного содержания в крови, свидетельствует о повышенной экскреции этих аминокислот, что усугубляет их дисбаланс и, следовательно, ухудшает метаболические превращения у детей с синдромом Дауна.

Следует отметить, что содержание мочевины в моче у детей с синдромом Дауна значительно повышено – в 3,8 раза, в то время как аммиака снижено в 1,8 раза (рис.2). Соотношение *мочевина мочи/мочевина сыворотки* у них составляет в среднем 54,7, а в контрольной группе – 12,5, что может свидетельствовать о возможной тенденции к развитию преренальной азотемии у больных детей [8].

Итак, полученные результаты уровня аминокислот в крови и моче позволяют предположить их непосредственное участие в развитии дисфункций структур головного мозга и различных систем организма вследствие дисбаланса серосодержащих, медиаторных, незаменимых и кетогенных САК. Это неизбежно влечет недоразвитие нейрофизиологического, речевого, когнитивного, социально-поведенческого компонентов психического здоровья.

#### Литература:

1. АЛЕХИНА, А.В. *Особенности психического развития детей с синдромом Дауна*. / Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2000.
2. БАДАЛЯН, Л.О., ТАБОЛИН, В.А., ВЕЛЬТИЩЕВ, Ю.Е. *Наследственные болезни у детей*. Москва: Книга по требованию, 2012. 374 с.
3. БЕРМАН, Р.Е., ВОГАН, В.К. *Руководство по педиатрии, книга 1*. Москва, 1987. 704 с.
4. БЕРЕЗОВ, Т.Т., КОРОВКИН, Б.Ф. *Биологическая химия*. Москва, 1998. 750 с.
5. БОЧКОВ, Н.П., ЗАХАРОВ, А.Ф., ИВАНОВ, В.И. *Медицинская генетика*. Москва: Медицина, 1984. 368 с.
6. ДАВИДЕНКОВА, Е.Ф., ЛИБЕРМАН, И.С. *Клиническая генетика*. Ленинград: Медицина. Ленинградское отделение, 1975. 426 с.
7. КОВАЛЕВ, В.В. Психический дизонтогенез как клиничко-патогенетическая проблема психиатрии детского возраста. В: *Журнал невропатологии и психиатрии*, 1981, №10, с. 1505-1509.
8. КОМАРОВ, Ф.И., КОРОВКИН, В.Ф., МЕНЬШИКОВ, В.В. *Биохимические исследования в клинике*. Элиста, 2001. 216 с.
9. КРУЖКО, Д.А. *Исследование состояния нервной системы при синдроме Дауна*. / Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2006.
10. МАРИНЧЕВА, Г.С., ГАВРИЛОВ, В.И. *Умственная отсталость при наследственных болезнях*. Москва: Медицина, 1988. 256 с.
11. МАРРИ, Р., ГРЕННЕР, Д., МЕЙЕС, П., РОДУЭЛЛ, В. *Биохимия человека*. Москва: Мир, 2004. 799 с.
12. НЕДЗЬВЕДЬ, М.К. *Врожденные пороки центральной нервной системы*. Минск, 1990. 317 с.
13. СИМАШКОВА, Н.В., ЯКУПОВА, Л.П. Атипичный аутизм у детей с синдромом Дауна (клинические и нейрофизиологические аспекты). Москва, 2004. 189 с.
14. СОЛОДКОВ, А.С. *Физиология человека: Учебное пособие*. Москва: Терра-спорт, 2001. 520 с.
15. ФУРДУЙ, Ф.И. ЧОКИНЭ, В.К. Психосанокреатологическая концепция. Генетически и онтогенетически обусловленные системы, участвующие в формировании и поддержании психического здоровья. В: *Известия Академии наук Молдовы. Науки о жизни*, 2012, №3(318), с.4-23.
16. ХОХЛОВ, А.П. Молекулярные основы патогенеза заболеваний нервной системы. Возможности метаболической терапии. В: *Опыт использования аминокислотных композитов в неврологической практике*. Москва, 1996, с.56-66.

17. ЧОКИНЭ, В.К. ГАРАЕВА, С.Н., НЕВОЯ, А.И. и др. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. В: *Известия АН Молдовы. Науки о жизни*, 2011, № 3(315), с.15-35.
18. ШЕВЧЕНКО, О.П., ОЛЕФИРЕНКО, Г.А., ЧЕРВЯКОВА, Н.В. *Гомоцистеин*. Москва, 2002. 75 с.
19. ШМАЛЬ, О.В., СКВОРЦОВ, И.А. Синдром Дауна (обзор литературы). В: *Альманах «Исцеление»*. Москва: Славянская школа, 2003, с. 111-123.

**Notă:** *Articolul a fost elaborat în cadrul proiectelor:*

*11.817.09.01: Elaborarea bazei științifice a sănătății psihice și identificarea nivelelor de expresie a ei;*

*11.817.09.02: Elaborarea metodelor fiziologice de fortificare și menținere a sănătății somatice și psihice.*

*Prezentat la 25.02.2015*