

Нарушение обмена аминокислот при аутизме

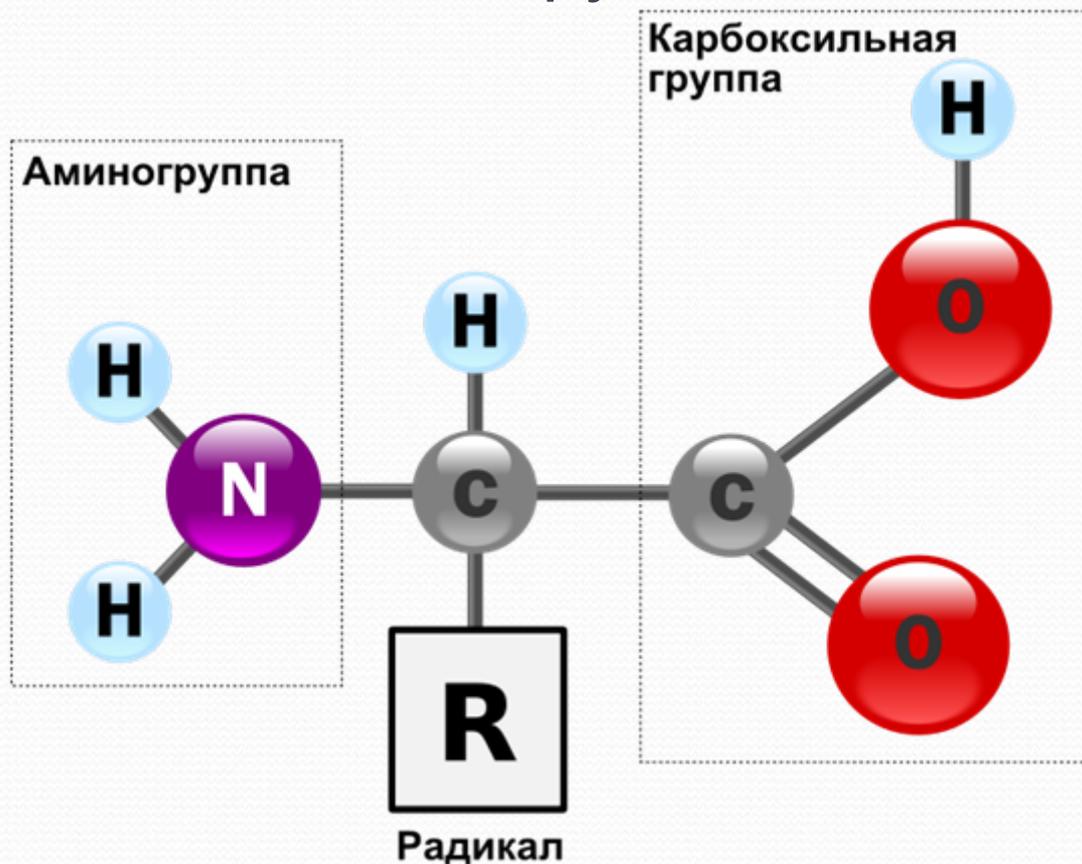
Белецкая С. В.

Харьковский специализированный медико-
генетический Центр



- В настоящее время аутизм рассматривается как эпидемия – только за последние 6 лет частота патологии возросла с 1:150 до 1:88 детей.
- Частота встречаемости расстройств аутичного спектра выше, чем изолированных глухоты и слепоты вместе взятых, чем синдрома Дауна или детских онкозаболеваний, и частота встречаемости аутизма продолжает увеличиваться.
- Учитывая эпидемиологические данные, становятся остро вопросы выработки алгоритма диагностики и тактики ведения детей с аутизмом и аутистичным спектром нарушения поведения.

Аминокислоты – это органические соединения, в молекуле которых одновременно содержатся карбоксильные и аминогруппы



- Значение аминокислот для организма в первую очередь определяется тем, что они используются для синтеза белков. Кроме того, они служат источником большого количества других биологически активных соединений, регулирующих процессы обмена веществ в организме, таких как нейромедиаторы и гормоны. Аминокислоты служат донорами азота при синтезе всех азотсодержащих небелковых соединений, в том числе нуклеотидов, гема, креатина, холина и других веществ. Катаболизм аминокислот может служить источником энергии для синтеза АТФ.

- Нарушение баланса аминокислот и их метаболитов в организме является одной из причин возникновения различных патологических процессов, проявляющихся, прежде всего, в дисфункциях нервной системы и способствующих развитию ряда нервных и психических заболеваний, особенно в детском возрасте (Хохлов А. П., 2012; Скворцов И.А., 2009). И особое значение нарушение обмена аминокислот придаётся в этиопатогенезе аутизма и аутистических расстройств (Камынин Ю. Ф., 2013).

- Нарушение баланса аминокислот и их метаболитов в организме является одной из причин возникновения различных патологических процессов, проявляющихся, прежде всего, в дисфункциях нервной системы и способствующих развитию ряда нервных и психических заболеваний, особенно в детском возрасте (Хохлов А. П., 2012; Скворцов И.А., 2009). И особое значение нарушение обмена аминокислот придаётся в этиопатогенезе аутизма и аутистических расстройств (Камынин Ю. Ф., 2013).

Классификация аминокислот по способности их синтезировать

- Незаменимые: валин, изолейцин, лейцин, треонин, метионин, лизин, фенилаланин, триптофан, аргинин, гистидин.
- Заменяемые: глицин, аланин, пролин, серин, цистеин, аспарагиновая кислота, аспарагин, глутаминовая кислота, глутамин, тирозин.

- В ХСМГЦ проанализированы результаты исследования уровня аминокислот сыворотки крови 121 пациента, которые направлены в ХСМГЦ в связи с аутизмом (2012 – 2013 гг.).

Аминокислота	Повышение, %	Снижение, %
Лизин	0	75,7
Гистидин	1,43	11,43
Аргинин	5,71	4,29
Орнитин	31,43	4,29
Аспарагиновая кислота	55,71	0
Треонин	1,43	48,57
Серин	4,29	7
Глутаминовая кислота	61,43	0
Пролин	1,43	32,86
Глицин	12,86	21,43
Аланин	1,43	55,71
Цистин	10	25,71
Валин	2,86	81,43
Метионин	48	35

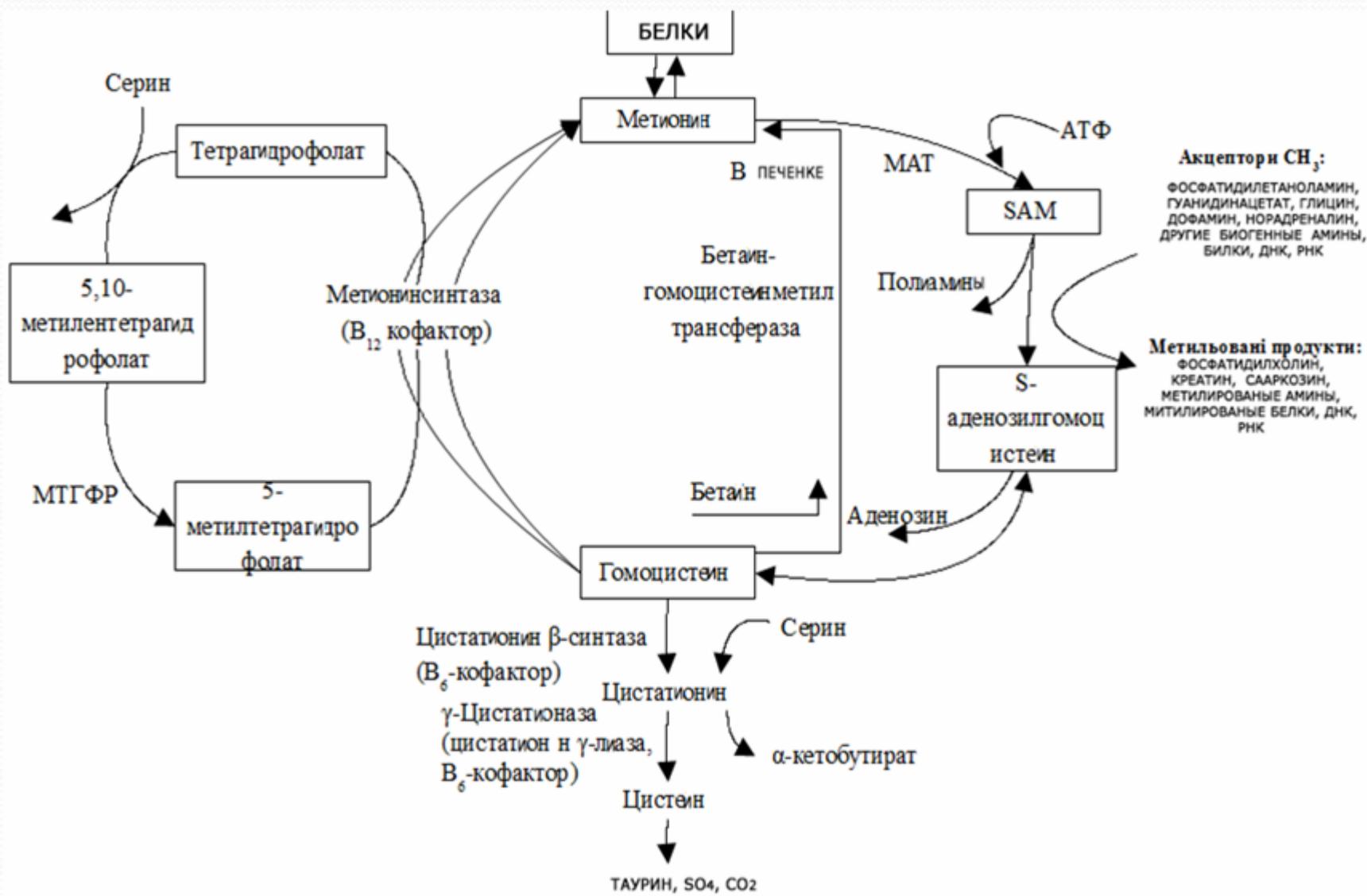
Аминокислота	Повышение, %	Снижение, %
Лейцин	0	74,29
Тирозин	0	54,29
Изолейцин	1,43	60
Фенилаланин	1,43	51,43
Глутамин	0	62,86
Таурин	56	0

- Таким образом, наиболее часто выявлено **снижение** уровня валина, лейцина, изолейцина, глутамина, аланина, лизина и треонина; **повышение** уровня метионина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и таурина.
- Повышение уровня аминокислот в крови не всегда свидетельствует об их повышении в головном мозге. Только в отношении глутаминовой и аспарагиновой аминокислот (возбуждающие аминокислоты) доказано, что их повышение в крови является следствием их переизбытка в ЦНС.

Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (метионин, цистеин) и их производных (гомоцистеин, цистин, таурин)

- В настоящее время метаболизм фолатов и метионина признан основой метаболизма клетки (Е.Я. Гречанина и соавт., 2009; Г.Р. Акопян, 2012).
- Метионин и гомоцистеин играют основную роль в цитозольном переносе метильных групп. Этот перенос является основой функционирования многих метаболических путей, в т. ч. синтеза креатина, холина и адреналина, а также метилирования ДНК. Вот почему изучение уровня креатина и холина в мозге с помощью спектроскопии является чрезвычайно важным для диагностики всех нарушений и клинических признаков при подозрении на нарушения обмена метионина.

- Гомоцистеин (продукт обмена метионина) обладает выраженным токсическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и связан с нарушением эндотелиальной функции. Повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, влияет на психо-речевое развитие, социализацию.
- Причинами нарушения фолатно-метионинового цикла является полиморфизм генов, кодирующих ключевые ферменты цикла, а также дефицит пиридоксина и фолатов, являющихся кофакторами этих ферментов.



- В 2012 г. для Vademecum Metabolicum (Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke) была разработана новая классификация нарушения обмена серосодержащих аминокислот, участвующих в функционировании фолатно-метионинового цикла:
- Изолированная гиперметионинемия (дефицит метионаденозилтрансферазы);
- Недостаточность S-аденозилгомоцистеин-гидролазы (повышен уровень метионина, S-адеметионина и S-аденозилгомоцистеина);

- Недостаточность метионинсинтазы – болезнь cblG (повышен уровень метионина и гомоцистеина, мегалобластная анемия, в моче – высокий уровень метилмалоновой кислоты);
- Лёгкая гипергомоцистеинемия (дефицит фермента метилентетрагидрофолатредуктазы);
- Классическая гомоцистинурия (дефицит цистатионин-β-синтазы);
- Недостаточность сульфитоксидазы и недостаточность кофактора молибдена (снижен уровень гомоцистеина и цистина; повышен уровень таурина);
- Цистатионинурия (недостаточность цистатионин-γ-лиазы).

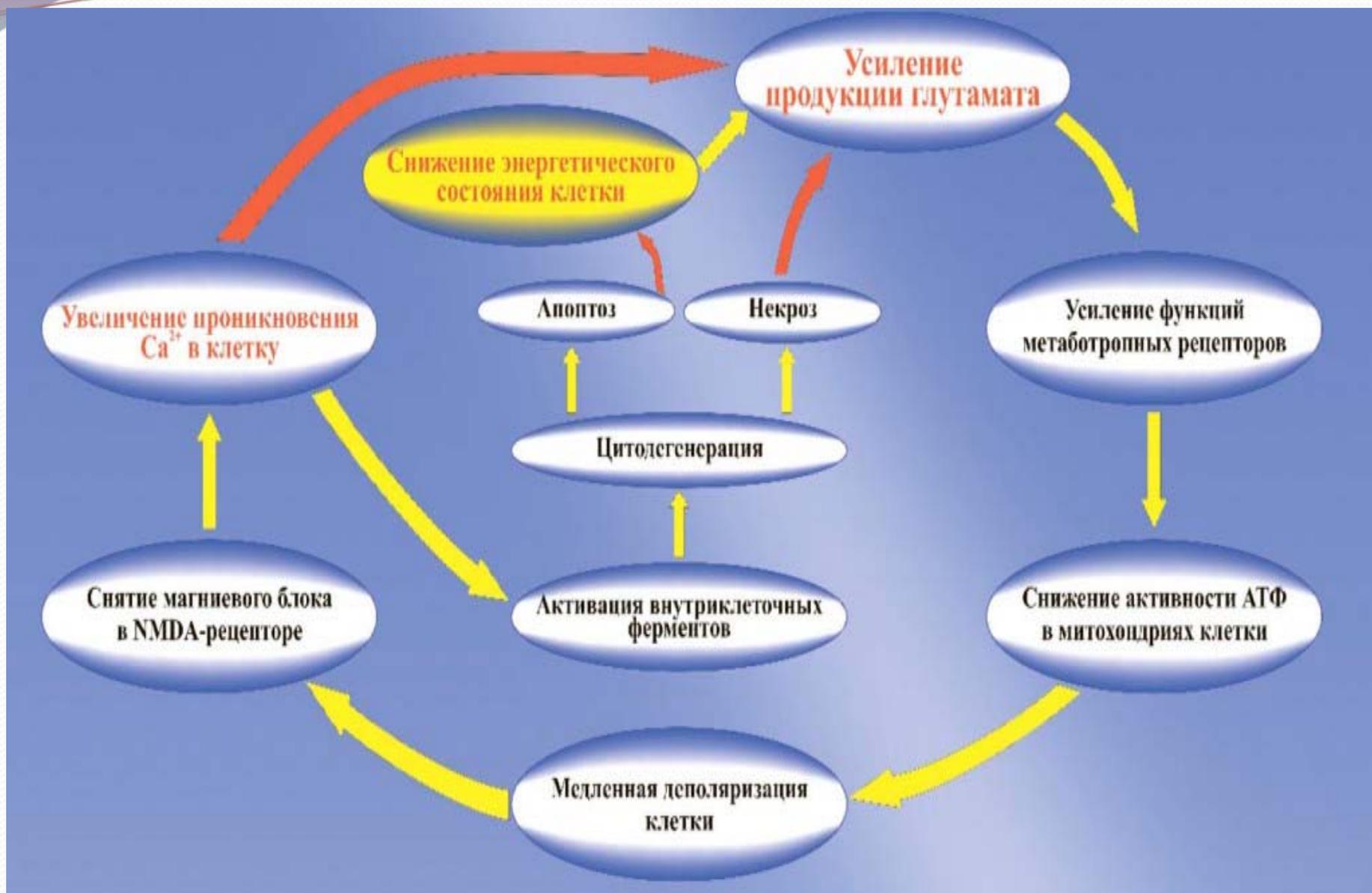
- Образование **таурина** в организме происходит ферментативным окислением сульфгидрольной (-SH) группы и вследствие декарбоксилирования аминокислоты цистеина. Основными источниками для образования таурина (как и карнитина) служат серосодержащие аминокислоты, например, цистеин и метионин. Коферментом в биосинтезе таурина служит пиридоксин.

Нарушение обмена нейромедиаторных аминокислот (глутаминовая и аспарагиновая кислоты, аланин, глицин, таурин, ГАМК)

- Различают три группы нейромедиаторов-аминокислот:
 - 1. возбуждающие (глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты);
 - 2. тормозящие (γ -аминомасляная кислота, β -аланин, таурин, глицин);
 - 3. нейтральные (лизин).
- Изменение соотношения между ними приводит к возникновению многочисленных заболеваний, как нейродегенеративных, так и психических.

- В головном мозге **глутаминовая кислота** и её амид глутамин (примерно в равных долях) обнаруживаются в весьма значительной концентрации — порядка 300 мг%. Действует глутаминовая кислота так же, как и другие возбуждающие медиаторы (**аспарагиновая кислота**): связывается с белковыми рецепторами в мембране принимающего нейрона, при этом в ней открываются каналы, избирательно пропускающие ионы натрия. В результате уровень поляризации мембраны снижается и её чувствительность к возбуждающим влияниям возрастает.

- Кроме того, при аутизме (и при различных неврологических заболеваниях) глутамат может накапливаться снаружи клетки. Этот процесс приводит к поступлению большого количества ионов кальция в клетку, что в свою очередь вызывает повреждение и даже гибель клетки — что получило название эксайтотоксичности.



Существует несколько **теорий** о роли глутаматной гипотезы в развитии аутизма:

- глутаматные рецепторы сосредоточены в областях головного мозга, в которых обнаружены нейropатологические изменения при аутизме (мозжечок, гиппокамп);
- глутамат играет критическую роль в развитии нервной системы (участвует в регуляции цитоархитектуры, роста нейрональных отростков, в синаптогенезе);
- глутаматные рецепторы участвуют в долговременной потенциации — физиологическом процессе, лежащем в основе обучения и памяти;

- глутамат играет роль в формировании эмоционального поведения, нарушение глутаматной нейромедиаторной системы может быть причиной когнитивного дефицита при аутизме;
- симптомы, вызываемые у психически здоровых людей при приеме препаратов, действующих на глутаматные рецепторы и снижающих глутаматзависимую передачу нервных импульсов (кетамин и фенциклидин), сходны с некоторыми симптомами аутизма и шизофрении (искаженное восприятие боли, повышенный интерес к деталям, продуктивные психопатологические симптомы) (Бокша И.С., 2004);
- обнаружена высокая степень связи аутизма с полиморфизмом одиночных нуклеотидов в гене *SLC25A12*, кодирующем митохондриальный аспартат/глутаматный переносчик (Ramos N., Reichert J.G., Smith C., 2004).

- Аминокислота **аланин** является важнейшим координатором фонда возбуждающих и тормозных нейромедиаторов. Находясь в составе дипептидов (анзерин, карнозин) – экстрактивных веществ мышечной ткани, аланин освобождается в процессе физической деятельности и поступает в головной мозг, где в результате взаимодействия со специфическим рецептором на поверхности астроцита блокирует захват ГАМК глиальными клетками и увеличивает поглощение глутамата. Таким образом пополняется фонд тормозного нейромедиатора в нейронах и снижается уровень глутамата (у детей с аутизмом часто выявляется снижение уровня аланина, что сочетается с высоким уровнем глутаминовой кислоты).

Аминокислоты с разветвлённой цепью (валин, лейцин, изолейцин)

- Проведены исследования (Novarino, G. et al., 2012), свидетельствующие о роли дефицита аминокислот с разветвлённой цепью в развитии аутизма. Была выявлена мутация в гене BCKD (дегидрогеназа α -кетокислот с разветвлённой цепью). Благодаря этому ферменту в организме поддерживается нормальный уровень трех аминокислот с разветвленной цепью – валина, лейцина и изолейцина - необходимых для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов.

- Тестирование показало, что у всех исследуемых детей после еды в крови очень низкий уровень аминокислот с разветвленной цепью.
- Кроме того, лейцин способен снижать уровень глутаминовой кислоты. Механизм действия заключается в активации фермента глутаматдегидрогеназы, дезаминирующего глутамат до α -кетоглутаровой кислоты – одного из компонентов цикла трикарбоновых кислот.

Лечение

Основные направления:

- коррекция питания;
- кофакторная терапия (витамины, микро- и макроэлементы).

Лечение строго индивидуализировано, проводится под контролем биохимического анализа крови и мочи.

Особенности всасывания аминокислот в ЖКТ (по дан-ным Чёрной В. Н., Хомяковой О. В., Коваль С. Я., 2006)

Аминокислоты	Эффект
Треонин+лизин	Взаимное усиление всасывания
Треонин+метионин	Взаимное замедление всасывания
Треонин+триптофан	Усиление всасывания триптофана и ингибирование всасывания треонина
Лизин+аргинин	Замедление всасывания аргинина
Глицин+метионин	Взаимное замедление всасывания
Лизин+лейцин	Взаимное усиление всасывания

Лечение аминокислотопатий

Тирозин

- повышение: специальные смеси без фенилаланина и тирозина, витамин В6;
- снижение: тирозин, ниацин, витамин С;

Метионин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием метионина, витамин В6, магний;
- снижение: метионин;

Цистеин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием цистеина, рибофлавин;
- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием цистеина;

Аспарагиновая кислота

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагиновой кислоты, витамин В6, цинк, магний;
- снижение: когитум, панангин, аспаркам;

Глутаминовая кислота

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутаминовой кислоты, витамин В6, β-аланин, лейцин, ниацин;
- снижение: глутаминовая кислота;

Глутамин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутамина, витамин В6;
- снижение: глутаргин, глутамин;

Аспарагин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагина;
- снижение: магний;

Аланин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аланина, витамин B6;

- снижение: β -аланин, пантотеновая кислота;

Лейцин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лейцина, лечебные продукты с низким содержанием валина, лейцина и изолейцина, витамин B6;

-снижение: лейцин, BCAA, лизин;

Изолейцин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием изолейцина, лечебные продукты с низким содержанием валина, лейцина и изолейцина, витамин B6;

- снижение: BCAA;

Серин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием серина, глицина и треонина (источники серина);

- снижение: витамин В₃, В₆, фолиевая кислота, магний;

Таурин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием таурина, метионина и цистеина, витамин Е, С, коэнзим Q₁₀;

-снижение: витамин В₆, таурин;

Треонин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием треонина, витамин В₆, цинк, при сопутствующем дефиците метионина – метионин (стимулирует всасывание треонина);

- снижение: витамин В₃, В₆, магний, лизин;

Пролин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием пролина, глутаминовой кислоты и орнитина;

- снижение: пролин;

Гистидин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием гистидина;
- снижение: фолиевая кислота;

Аргинин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина, лизин (ингибирование всасывания аргинина);
- снижение: аргинин;

Валин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием валина, лечебные продукты с низким содержанием валина, лейцина и изолейцина, витамин В6;
- снижение: ВСАА;

Глицин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глицина, витамин В6, В2, В5;
- снижение: глицин, бетаин;

Лизин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лизина, витамин В6, С, ниацин;

- снижение: лизин, лейцин, L-карнитин;

Триптофан

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием триптофана, витамин В6, ниацин;

- снижение: триптофан, обогащение рациона углеводами;

Орнитин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием орнитина, витамин В6, магний;

- снижение: аргинин;

Фенилаланин

- повышение: низкобелковая диета, лечебные смеси без фенилаланина и тирозина;

Сочетание нейроцитопротекторов

- Глиатилин +
В6, В1, глюкоза, цитофлавин (рибоксин),
церебролизин, мексидол (В1, В6, панангин),
панангин, липоевая кислота, цераксон (после его
введения через 20 минут дать глиатилин),
актовегин, семакс, статины – усиление эффекта;
- Нимодипин, препараты кальция, гликозиды,
эуфиллин, клофелин – антагонизм;

• Актовегин +

Глюкоза – усиление эффекта;

Цераксон +

Нимодипин, мексидол – усиление эффекта;

• Цитофлавин +

Глюкоза, циклоферон, мексидол, В6, В1, папаверин, актовегин (+ В1, В6, глюкоза) – усиление эффекта;

Эуфиллин, кофеин – антагонизм;



- Мексидол +

Цераксон, цитофлавин – усиление эффекта;

Антибиотики – снижение активности;

Церебролизин +

Глицин – антагонизм.

Выводы

- Аминокислоты играют важную роль в многочисленных ветвях метаболизма человека и поэтому диагностика и коррекция нарушений обмена аминокислот у детей с аутизмом и аутистическими расстройствами поведения является важным направлением лечения.

Спасибо за внимание!

