

# Нарушение обмена аминокислот при аутизме

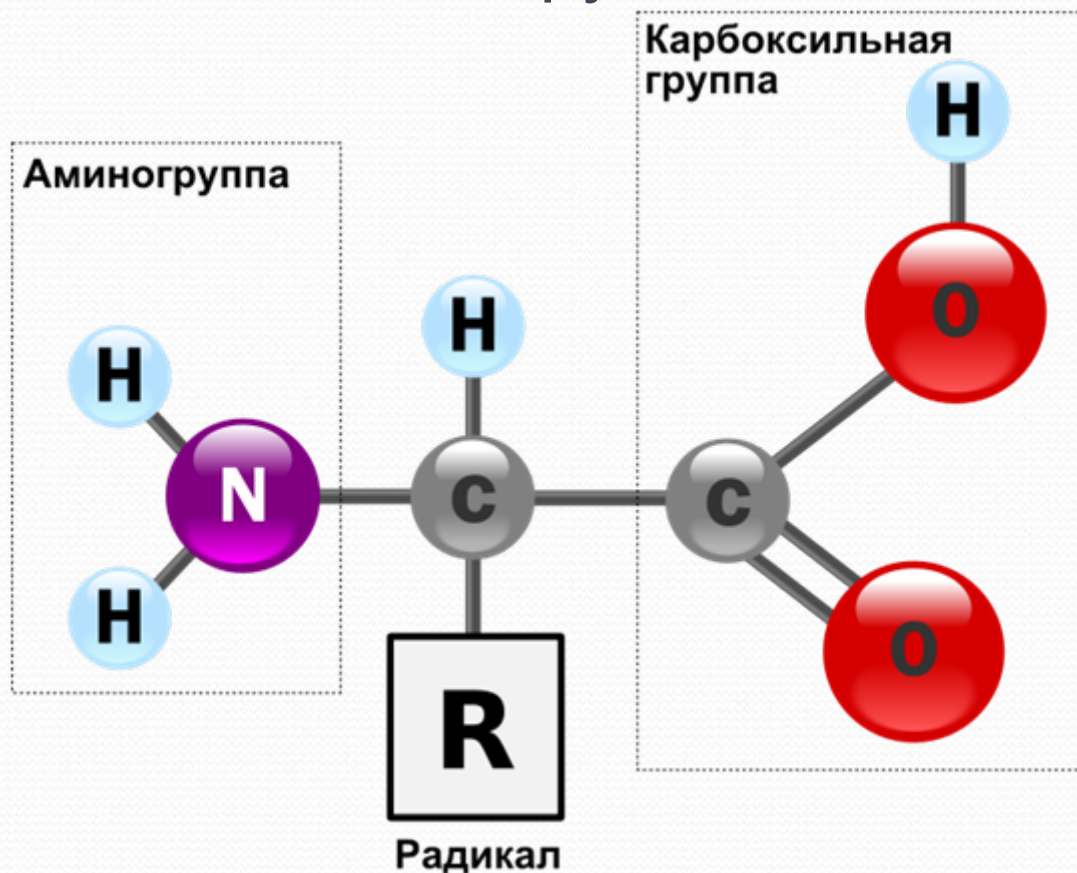
Белецкая С. В.

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          |

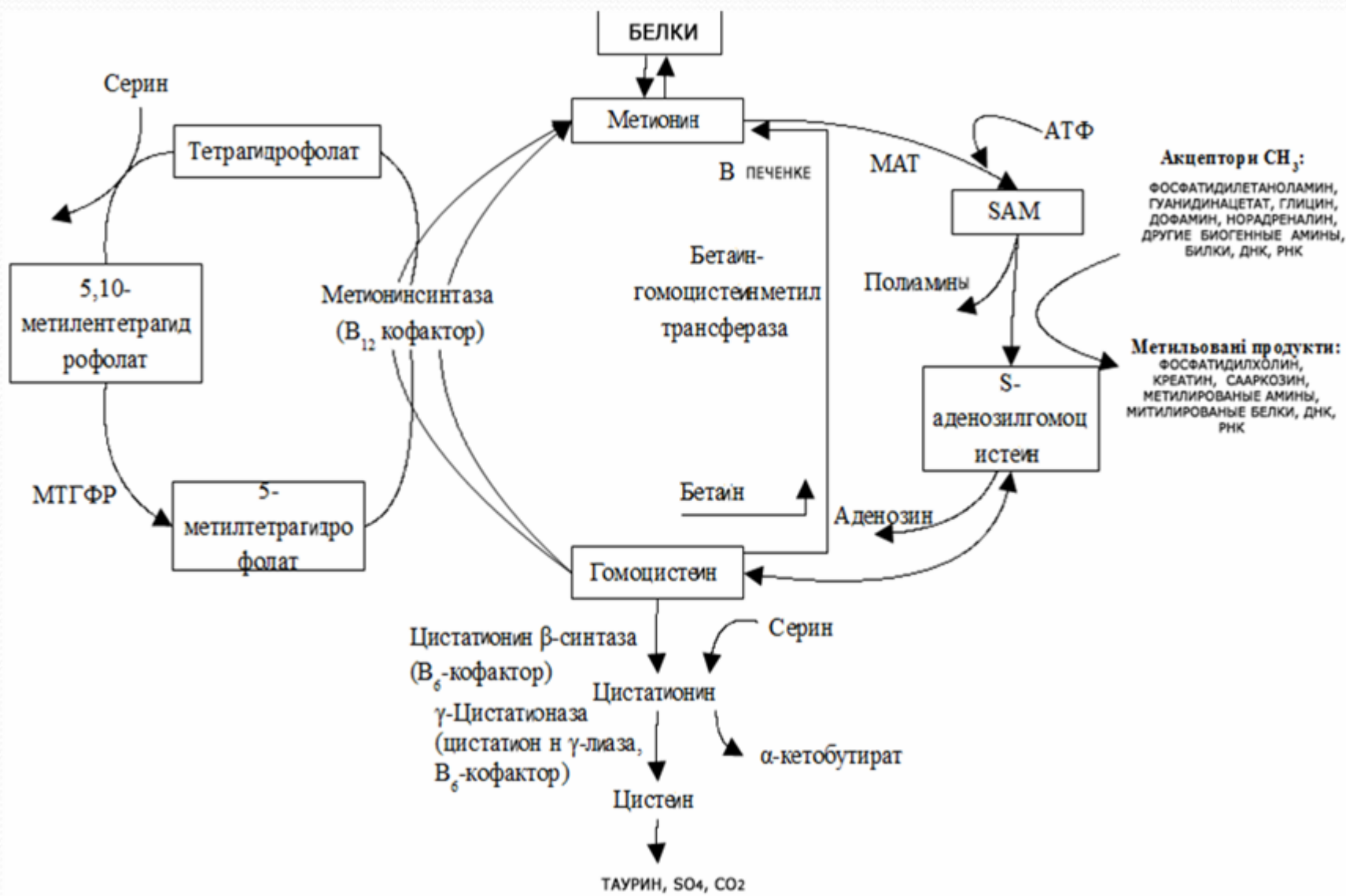
| Аминокислота | Повышение, % | Снижение, % |
|--------------|--------------|-------------|
| Лейцин       | 0            | 74,29       |
| Тирозин      | 0            | 54,29       |
| Изолейцин    | 1,43         | 60          |
| Фенилаланин  | 1,43         | 51,43       |
| Глутамин     | 0            | 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.
- Причиной 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).



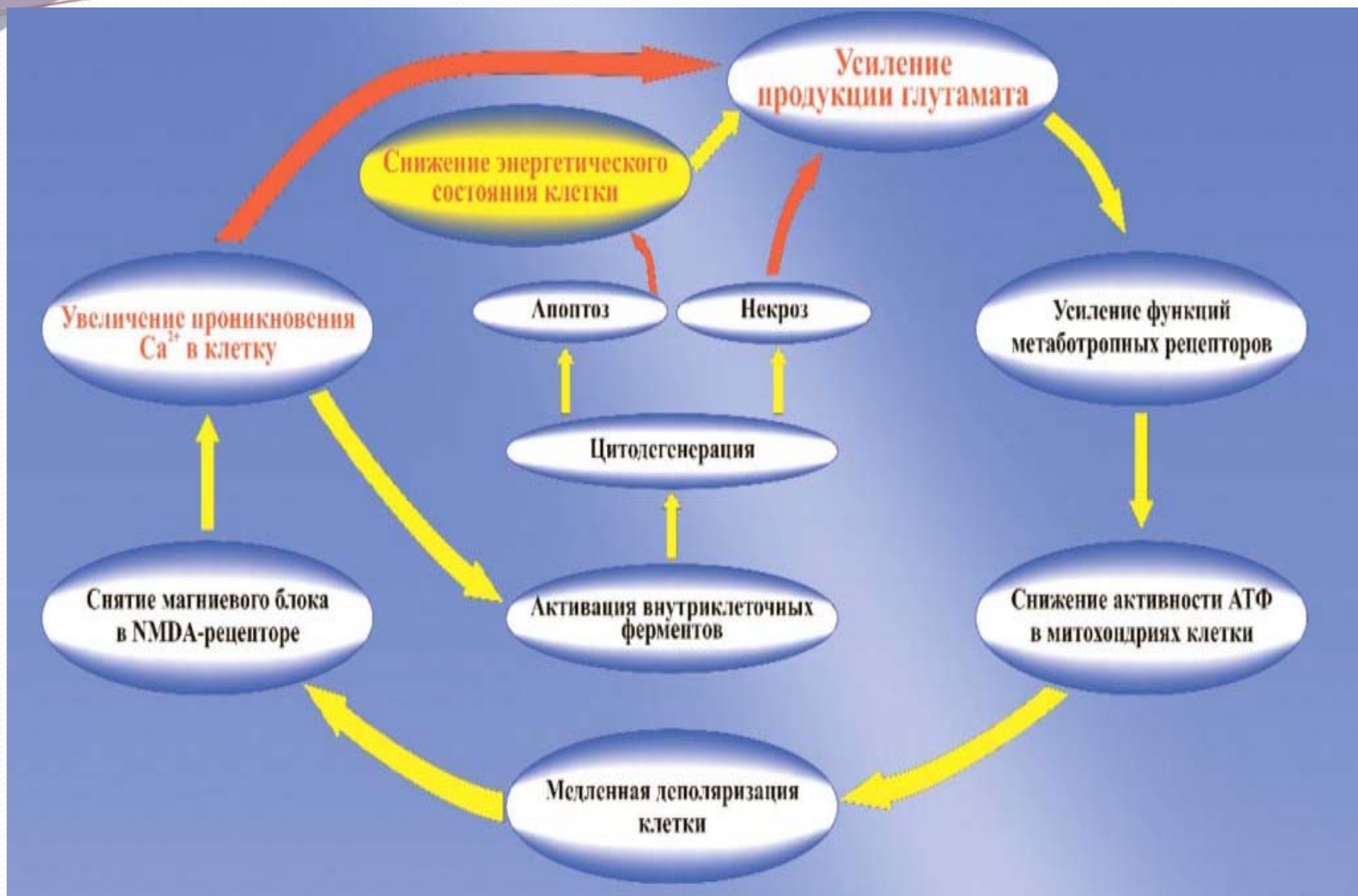
- Образование **таурина** в организме происходит ферментативным окислением сульфгидрольной (-SH) группы и вследствие декарбоксилирования аминокислоты цистеина. Основными источниками для образования таурина (как и карнитина) служат серосодержащие аминокислоты, например, цистеин и метионин. Коферментом 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 ( $\gamma$ -аминомасляная кислота,  $\beta$ -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 (кетамина и фенциклидина), 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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:  $\beta$ -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 В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевая кислота, магний;

## **Таурин**

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием таурина, метионина и цистеина, витамин Е, С, коэнзим Q<sub>10</sub>;

-снижение: витамин В<sub>6</sub>, таурин;

## **Треонин**

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием треонина, витамин В<sub>6</sub>, цинк, при сопутствующем дефиците метионина – метионин (стимулирует всасывание треонина);

- снижение: витамин В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, 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!

