© Коллектив авторов, 2004

Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Н.Е. Малова, Е.В. Лыкина

РОЛЬ НУКЛЕОТИДОВ В ПИТАНИИ РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

В течение многих десятков лет нутрициология изучает влияние характера вскармливания на формирование здоровья детей первого года жизни. Установлено, что одним из важнейших факторов сохранения здоровья детей раннего возраста, их гармоничного развития является грудное вскармливание, обеспечивающее постоянство гомеостаза детского организма, его полноценный рост и физическое развитие [1—3]. Находясь на естественном вскармливании, ребенок помимо всех необходимых пищевых веществ, содержащихся в грудном молоке, получает различные биологически активные соединения (гормоны, иммуноглобулины, таурин, нуклеотиды, факторы роста, бифидогенные субстанции и др.), оказывающие влияние на обмен веществ, иммунную систему ребенка, повышая устойчивость организма к инфекциям, снижая риск развития пищевой аллергии [4, 5]. Несмотря на известные преимущества грудного вскармливания, количество детей, вскармливаемых искусственно, по-прежнему, остается высоким. Задача педиатра состоит в правильном индивидуальном подборе искусственной смеси для каждого младенца.

Высокие технологии, используемые в процессе производства адаптированных смесей, постоянно совершенствуются, что позволяет максимально приблизить их состав к женскому молоку. Одним из принципиально новых направлений в усовершенствовании молочных смесей для детей первого года жизни является добавление в их состав нуклеотидов.

Нуклеотиды — предшественники рибонуклеиновой (РНК) и дезоксирибонуклеиновой (ДНК) кислот — являются основными «строительными белковыми блоками». Термин «нуклеотид» происходит от названия нуклеиновых кислот, которые впервые обнаружены в ядре (nucleus). По своему строению нуклеотиды относятся к низкомолекулярным соединениям, состоят из азотистых оснований — пуринов аденозинмонофосфат — АМФ, гуанозинмонофосфат — ГМФ, пиримидинов цитидинмонофосфат — ЦМФ, уридинмонофосфат — УМФ, инозинмонофосфат — ИМФ, углеводного компонента — пентозы (рибоза, дезоксирибоза) и 1—3 фосфатных групп.

Первоначально считалось, что нуклеотиды синтезируются в организме человека и не являются эссенциальными нутриентами. Известно, что эндогенный синтез нуклеотидов возможен только в некоторых тканях — костном мозге, кишечной стенке, причем этот процесс требует затраты большого количества энергии. Рядом исследователей было показано, что при определенных состояниях, сопровождающихся энергетической недостаточностью (недоношенность, морфофункциональная незрелость, период интенсивного роста, тяжелые инфекционные заболевания и др.), поступающие в организм человека с пищей нуклеотиды оптимизируют функцию многих органов и систем [6]. Попадая в желудочно-кишечный тракт ребенка в составе некоторых продуктов (печень, молоко, мясо), нуклеотиды преобразуются в процессе пищеварения в нуклеозиды, пурины и пиримидины, которые всасываются в кишечнике и используются организмом в качестве энергетического материала для оптимизации метаболических процессов в тканях (см. рисунок).

В организме новорожденного возможность синтеза нуклеотидов может быть ограничена вследствие незрелости ряда органов и систем, недостаточности панкреатических и кишечных ферментов. Быстрый рост ребенка требует постоянного быстрого воспроизведения РНК и формирования новых ДНК. Источником, обеспечивающим более 15% ежедневной потребности в пищевых веществах ребенка, находящегося на грудном вскармливании, являются нуклеотиды [7]. При нарушении реутилизации пуриновых оснований может развиваться синдром Леша—Нихана, который связан с дефицитом фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ), что способствует развитию умственной отсталости [8].

Нуклеотиды выполняют роль коферментов во многих обменных процессах, протекающих в организме, они являются универсальным источником

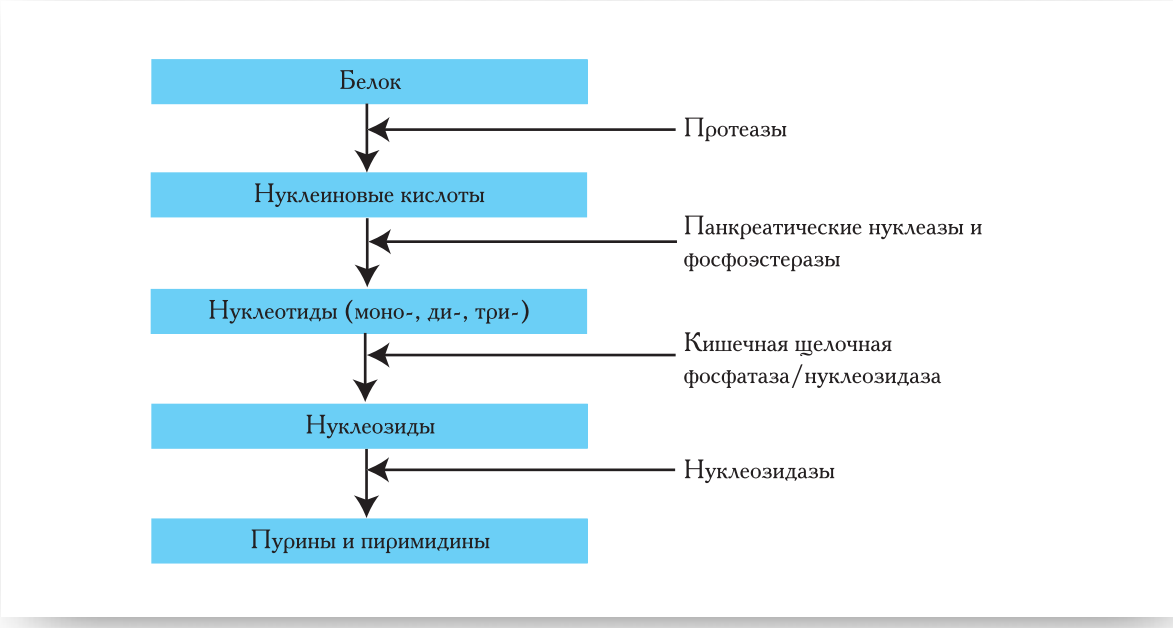

Рисунок. Схема расщепления и абсорбции нуклеотидов в организме.

энергии, участвуют в липидном и углеводном обменах, влияют на процессы созревания и пролиферации тканей. Биологическая роль нуклеотидов заключается не только в их участии в метаболических процессах, они рассматриваются в настоящее время как биоактивные субстанции, оказывающие регулирующее влияние на различные функции организма. Исследования, проведенные на животных, демонстрируют иммуномодулирующую активность нуклеотидов, поступающих в организм с пищей. Отмечено повышение синтеза интерлейкина 2 (ИЛ2), фагоцитарной активности макрофагов, экспрессии рецепторов ИЛ2 на клеточной мембране, увеличение естественной активности клеток-киллеров [9]. Показано, что экзогенное поступление нуклеиновых кислот увеличивает пролиферацию лимфоцитов, способствует дифференцировке В-клеток [10]. Наиболее изучено влияние нуклеотидов на иммунную систему. Нуклеотиды способствуют созреванию Т-лимфоцитов, увеличению естественной активности клеток-киллеров, снижению гиперчувствительности. Рядом авторов отмечено влияние нуклеотидов на выработку антител при вакцинации. Так, Pickering с соавт. [11] показали, что дети, вскармливаемые смесью с нуклеотидами, имели более высокий уровень антител в ответ на вакцинацию *H. influenzae* тип b и дифтерийным анатоксином, по сравнению с младенцами, получающими обычную адаптированную смесь.

В последние годы появились работы, свидетельствующие о влиянии нуклеотидов на регенерацию слизистой оболочки кишечника. Так, на фоне диарейного синдрома, сопровождающегося повреждением слизистой оболочки кишечника, нарушаются окислительно-восстановительные и энергетические процессы в клетке. Arnaud A. с соавт. [12] показали, что нуклеотиды способствуют восстановлению слизистой оболочки кишечника при хронической диарее. Авторы исследовали активность ферментов митохондриального комплекса (аденозинтрифосфатсинтетаза, цитохромоксидаза, малатдегидрогеназа) в клетках слизистой оболочки кишечника у крыс с хронической диареей, находящихся на разных видах питания: 1-я группа получала обычное питание, 2-я группа — питание, обогащенное нуклеотидами. Результаты проведенного исследования показали, что восстановление активности ферментов митохондриального комплекса в слизистой оболочке кишечника происходило быстрее в группе крыс, получающих питание с нуклеотидами, что свидетельствовало о наиболее интенсивном процессе репарации слизистой оболочки кишечника после перенесенной диареи. Brunser O. с соавт. [13] было показано, что младенцы, получающие обогащенную нуклеотидами адаптированную смесь, в меньшей степени подвержены диарее. Данный эффект нуклеотидов в этом случае авторы связывают со стимулирующим влиянием нуклеотидов на рост бифидофлоры в кишечнике младенцев, ограничением синтеза de novo в слизистой оболочке кишечника и процессов регенерации поврежденной слизистой оболочки кишечника. Balmer S.E. с соавт. [14] отметили, что вскармливание новорожденных смесями с нуклеотидами приводит к повышению уровня бифидобактерий в фекальной флоре по сравнению с группой детей, получающих обычную адаптированную смесь. Carver J.D. с соавт. [15] изучали влияние смеси с нуклеотидами на

активность кровотока в тонком кишечнике у детей 28±2,2 недель гестации методом ультразвукового исследования с допплеровским картированием. Результаты работы свидетельствовали о большей интенсивности кровотока в передней брыжеечной артерии на 60-й и 90-й минуте после кормления у младенцев, вскармливаемых смесью с нуклеотидами и грудным молоком по сравнению с детьми, получавших обычную адаптированную смесь, у которых интенсивность кровотока в тонком кишечнике снижалась уже через 30 мин от начала кормления.

Установлено, что нуклеотиды, поступающие с пищей, улучшают всасывание железа в кишечнике, влияют на жировой обмен, участвуют в синтезе полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДПНЖК), особенно в первые месяцы жизни ребенка. Этот эффект отмечается при введении смеси с нуклеотидами в первые 48 ч жизни младенцев [16].

В постнатальном периоде основным источником нуклеотидов является материнское молоко. Впервые нуклеотиды в составе женского молока были обнаружены более 30 лет назад. Исследователи отметили, что концентрация нуклеотидов в грудном молоке значительно выше, чем в сыворотке крови кормящей матери. В связи с этим было высказано мнение, что в тканях молочной железы нуклеотиды синтезируются дополнительно, причем синтез их возрастает в зимний период по сравнению с летом. Женское молоко содержит не менее 13 нуклеотидов — АМФ, ГМФ, ИМФ, ЦМФ, УМФ и др. (табл. 1).

Таблица 1

Количество нуклеотидов в женском молоке, коровьем молоке и их содержание в адаптированных смесях, производимых в Европе (EG) и США *

Нуклеотиды	Коровье молоко, мг/100 мл	Женское молоко, мг/100 мл	Смеси, мг/100 мл	
			Европа	США
АМФ	0,4	1,1	1,5	0,4
ЦМФ	6,7	1,0	2,5	1,7
ГМФ	—	0,2	0,5	0,3
ИМФ	0,3	0,5	1,0	0,2
УМФ	—	0,7	1,8	0,2

* по данным [7].

Таблица 2

Среднее количество нуклеотидов в образцах женского молока по стадиям лактации *

Молоко	Уридин, мг/нукл/л	Цитидин, мг/нукл/л	Гуанозин, мг/нукл/л	Аденозин, мг/нукл/л
Молозиво	8,4	22,9	7,5	7,3
Переходное	10,4	27,8	10,9	10,1
Раннее зрелое	15,6	33,0	16,3	16,0
Позднее зрелое	15,2	31,0	10,1	10,8

* по данным [17].

Концентрация нуклеотидов меняется в зависимости от периода лактации. Так, максимальное количество нуклеотидов в женском молоке отмечается на 24-м месяце лактации (табл. 2).

Нуклеотиды в женском молоке составляют до 20% всего небелкового азота, их концентрация достигает 300—1800 ммоль/л. Games L. Leach, исследуя количественный и качественный состав нуклеотидов в грудном молоке у 100 кормящих женщин из 3 европейских стран, показал, что их концентрация и качественный состав не зависят от национальности, особенностей диеты матерей [16].

Большинство исследователей отмечают достоверное влияние нуклеотидов в составе женского молока на прибавку в массе тела младенцев, улучшение показателей нервно-психического развития, лучшее становление функции зрительного анализатора, более быстрое «созревание» недоношенных младенцев, маловесных детей с морфофункциональной незрелостью, на формирование микробиоценоза кишечника, более быстрое созревание иммунной системы и переносимость профилактических прививок, а также уменьшение функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта при введении прикорма по сравнению с младенцами, вскармливаемых адаптированными смесями. В работе Cosgrove M. с соавт. [18] было показано влияние нуклеотидов на развитие недоношенных младенцев, отмечена более высокая прибавка массы тела и роста детей, вскармливаемых с рождения адаптированной смесью с нуклеотидами, по сравнению со стандартной смесью. Подобная тенденция была отмечена в работе Woltil H.A. с соавт. [19], которые использовали обогащенную нуклеотидами смесь для вскармливания преждевременно родившихся детей с 10-го по 42-й день жизни. Авторы отметили более выраженный эффект в группе детей, родившихся с меньшим сроком гестации [19]. Результаты исследований Carver J.D. [6] показали, что младенцы, получающие нуклеотиды в составе грудного молока, реже страдают эпизодами расстройства стула по сравнению с детьми, получающими адаптированную смесь, имеют более высокие титры антител (АТ) против *H. influenzae* типа b после вакцинации и показатели клеточного иммунитета. Эти данные свидетельствуют о преимуществах грудного вскармливания детей первого года жизни, лучшей способности к формированию иммунного ответа на вакцинацию, что свидетельствует о зрелости иммунной системы младенца. Duchen K. и Thorell L. [20] сообщили о профилактичес-

Таблица 3

Смеси, в состав которых введены нуклеотиды

Нуклеотиды, мг/100 мл смеси	Фрисолак	Фрисомел	Фрисопре (Frisolac Premature)	Фрисовом	Симилак
АМФ	0,48	0,52	0,56	0,46	0,53
ЦМФ	1,7	1,8	1,9	1,6	0,45
ГМФ	0,34	0,37	0,39	0,33	0,30
ИМФ	0,21	0,23	0,29	0,2	—
УМФ	0,66	0,73	0,76	0,64	0,78

кой роли нуклеотидов в составе грудного молока в развитии атопических заболеваний у детей первого года жизни из семей с отягощенным аллергологическим анамнезом. Проводился сравнительный анализ спектра нуклеотидов в составе молозива и грудного молока у здоровых матерей и женщин, страдающих атопическими заболеваниями. Исследователями было отмечено, что более высокий уровень ЦМФ выявлялся только в грудном молоке матерей, страдающих атопией, тогда как в молозиве его концентрация была высокой у всех кормящих матерей.

DeLucchi C. с соавт. [21] исследовали у детей раннего возраста роль пищевых нуклеотидов в метаболизме жирных кислот. Авторы изучали уровень ДПНЖК в составе фосфолипидов мембран эритроцитов у 58 детей в возрасте 30 дней. 1-я группа детей вскармливалась с рождения женским молоком, 2-я группа — адаптированной смесью с нуклеотидами и 3-я группа детей получала стандартную смесь для детей первого полугодия жизни. Результаты исследования показали, что содержание омега-3 и омега-6 ДПНЖК в мембранах эритроцитов было достоверно выше у детей 1-й и 2-й групп по сравнению с детьми, получающих обычную смесь. Таким образом, было доказано, что нуклеотиды, поступающие с грудным молоком или молочной смесью с нуклеотидами, участвуют в десатурации и элонгации незаменимых жирных кислот в составе ДПНЖК, препятствующих процессам перекисного окисления липидов и обеспечивающих стабильность клеточных мембран в организме.

Имеющиеся на Российском рынке адаптированные смеси с нуклеотидами для вскармливания детей первого года жизни представлены в табл. 3.

Проведенные многочисленные исследования подтвердили их необходимость в питании недоношенных и маловесных детей, младенцев с морфофункциональной незрелостью, при инфекционных заболеваниях и др., т.е. в случаях, когда имеется их эндогенный дефицит.

Включение нуклеотидов в состав адаптированных смесей для детей первого года жизни рекомендовано Европейским и Американским педиатрическими сообществами.

Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Н.Е. Малова, Е.В. Лыкина

РОЛЬ НУКЛЕОТИДОВ В ПИТАНИИ РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала http://www.pediatriajournal.ru № 5/2004, приложение № 9.

1. Охрана, поощрение и поддержка практики грудного всакрмливания. Совместная диклорация ВОЗЮНИСЕФ. — Женева, 1989. — 32 с.
2. Алферов В.П., Романюк Ф.П. Питание детей первого года жизни. Пособие для детей. — 2-е изд. — Санкт-Петербург, 2003. — 48 с.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Молочные смеси для вскармливания здорового ребенка первого года жизни: основные принципы адаптации. Методическое пособие для врачей. — М., 2001. — 16 с.
4. Грибакин С.Г. // Вопр. детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 71—74.
5. Haschke F., Wang W., Guozai Ping et al. // Monatsschr Kinderhelikd. — 1998. — Vol. 146. — Suppl. 1. — S. 526—530.
6. Carver J.D. // Acta Paediatr. Suppl. — 1999. — Vol. 88, № 430. — P. 83—88.
7. Schlimme E., Martin D., Meisel H. // Br. J. Nutr. — 2000. — Vol. 84. — Suppl. 1. — S59—68.
8. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. — М., 2000. — С. 311—321.
9. Carver J.D. // J. Nutr. — 1994. — Vol. 124, № 1. — Suppl. — 144S—148S.
10. Smith C.H. // Blood. — 1989. — Vol. 74. — P. 2038—2042.
11. Pickering L.K., Granjff D.M., Erickson J.R. et al. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101, № 2. — P. 242—249.
12. Arnaud A., Lopez-Pedrosa J.M., Torres M.I., Gil A. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37, № 2. — P. 124—131.
13. Brunser O., Espinoza J., Araya M. et al. // Acta Pediatr. — 1994. — Vol. 83, № 2. — P. 188—191.
14. Balmer S.E., Hanvey L.S., Wharton B.A. // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 1994. — Vol. 70, № 2. — F 137—140.
15. Carver J.D., Saste M., Sosa R. et al. // Pediatric Research. — 2002. — Vol. 52. — P. 425—429.
16. Leach G.L., Baxter J.H., Molito B.E. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1995. — Vol. 61, № 6. — P. 1224—1230.
17. Woltil H.A., van Beusekom C.M., Siemensma A.D. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1995. — Vol. 62, № 5. — P. 943—949.
18. Cosgrove M., Davies D.P., Jenkins H.R. // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 1996. —Vol. 74, № 2. — F 122—125.
19. Woltil H.A., van Beusekom C.M., Siemensma A.D. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1995. — Vol. 62, № 5. — P. 943—949.
20. Duchen K., Thorell L. // Acta Pediatr. — 1999. — Vol. 88, № 12. — P. 1313—1315.
21. DeLucchi C., Pita M.L., Faus M.J. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1987. — Vol. 6, № 4. — P. 568—574.