

© Коллектив авторов, 2008

И.Г. Михеева¹, О.Б. Курасова¹, Н.В. Кост², О.Ю. Соколов²,
М.В. Габаева², Е.В. Корнеева¹, Т.Г. Верещагина¹, А.А. Зозуля²

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ ЭКЗОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (β-КАЗОМОРФИНЫ) И ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА: ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВСКАРМЛИВАНИЯ

¹ Российский государственный медицинский университет,

² Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Психомоторное развитие (ПМР) — сложный процесс, в основе которого лежит генетическая программа, реализуемая в условиях постоянной адаптации к меняющимся условиям окружающей среды [1]. В постнатальном периоде данный процесс связан в первую очередь с созреванием и развитием нервной системы ребенка и с биохимической точки зрения происходит под контролем широкого набора биологически активных веществ, среди которых наиболее распространены пептиды. В организме человека синтезируется несколько десятков регуляторных пептидов (РП) эндогенного происхождения [2]. Кроме того, показано, что биологически активные пептиды могут образовываться и поступать в кровь в процессе переваривания пищевых продуктов, в частности белков молока. Поэтому логично предположить, что характер вскармливания является одним из важнейших факторов, влияющих на ПМР ребенка.

Хорошо известно, что в белковый состав как женского, так и коровьего молока входит казеиновая фракция. По своей природе казеины — фосфопротеины, составляющие 80% белков коровьего молока [3]. Содержание казеинов в женском молоке меняется на протяжении лактации. Так, в начальном лактационном периоде казеины составляют 20% белков женского молока, в среднем лактационном периоде — 40%, а в позднем — 50% [4].

В женском молоке выделены следующие фракции казеинов: αS1-, β- и κ-казеины в соотношении 12,5:62,5:25,0. В состав казеинов коровьего молока входят фракции αS1-, αS2-, β-, γ- и κ-, которые встречаются в соотношении 38:10:36:3:13 [5]. Таким образом, в казеиновой фракции зрелого женского молока содержание β-казеина составляет 62,5%, а в коровьем молоке — 36%, но при этом содержание β-казеина в коровьем молоке в 4 раза выше его уровня в зрелом женском молоке. Данных о содержании β-казеиновой фракции в составе казеина адапти-

рованных молочных смесей в доступной научной литературе мы не встретили.

Показано, что в результате ферментативной деградации β-казеинов молока образуются β-казоморфины (βКМ) — вещества пептидной природы, обладающие высокой биологической активностью [6]. В экспериментах на животных установлено, что данные пептиды понижают болевую чувствительность [7], регулируют материнское и детское поведение [8], обладают анксиолитическим [9] и кардиотропным действием [10]. Известно, что βКМ способны связываться с опиоидными рецепторами μ- и δ-типа [11], а ряд их биологических эффектов блокируется антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном, поэтому эффекты βКМ связывают в первую очередь с действием на опиоидную систему [12]. Показана также их способность влиять на серотонинергическую систему [13].

Учитывая, что слизистая оболочка кишечника у детей первых месяцев жизни высоко проницаема не только для низкомолекулярных пептидов, но и для крупных белков, было высказано предположение о возможном влиянии экзогенных пептидов, βКМ в том числе, на созревание и функционирование различных систем организма грудного ребенка, в частности на темпы ПМР. Можно предположить, что β-фракции казеина как коровьего, так и женского молока могут быть источником βКМ для детей, находящихся на естественном и искусственном вскармливании. При исследовании βКМ женского и коровьего молока установлено, что они обладают различной аминокислотной последовательностью и, вполне вероятно, могут отличаться по спектру биологической активности. Однако само наличие βКМ в крови детей первого года жизни установлено до сих пор не было. Единственная экспериментальная работа, посвященная этой теме, была проведена в 1990 г. на щенках. В этой работе был показан рост иммунореактивности КМ (ирКМ) в плазме крови щенков через 2 ч после кормления

молочной смесью на основе коровьего молока. При этом в крови взрослых собак повышения ирКМ после кормления обнаружено не было [14].

Вопрос образования β КМ в молочной железе матери или в желудочно-кишечном тракте ребенка, синтез его из предшественников непосредственно в кровяном русле или в органах-мишенях остается практически не изученным. В связи с этим представляет интерес последняя работа польских исследователей, в которой показано наличие β КМ-5 и β КМ-7 в женском молоке [15].

Целью данной работы являлось определение содержания β КМ-7 быка и человека в плазме крови здоровых детей 1-го года жизни, находящихся на искусственном и грудном вскармливании, и сопоставление концентрации ирКМ с уровнем ПМР детей.

Обследовано 70 здоровых детей (25 мальчиков, 45 девочек) в возрасте от 1 до 12 мес жизни. Доношенными родились 63 ребенка из общего числа обследуемых, недоношенными (недоношенность I степени) — 7 детей.

На момент обследования на естественном вскармливании находились 38 детей, на искусственном — 32 ребенка. Дети на искусственном вскармливании получали адаптированные молочные смеси на основе коровьего молока. Дети в возрасте от 1 до 3 мес жизни находились на грудном или искусственном вскармливании, дети старше 4 мес наряду с молочным питанием получали блюда прикорма.

Взятие крови у детей первого года жизни проводили в условиях стационара непосредственно перед и через 3 ч после кормления грудным молоком или адаптированными смесями, содержащими белки коровьего молока.

Содержание веществ, обладающих иммунореактивностью β КМ-7, определяли радиоиммунным методом

Таблица 1

Иммунореактивность КМ-7 человека в плазме крови детей, находящихся на естественном виде вскармливания: связь с уровнем ПМР

Возраст, мес	ирКМ-7 человека, пг-экв/мл	
	до кормления	после кормления
1–12	164±18 r=0,36 (n=34)	225±38 ¹⁾ — (n=19)
1–3	165±21 r=0,45 (n=24)	233±30 ^{1) 2)} r=0,66 (n=13)
4–12	163±25 — (n=12)	111±22 — (n=6)

Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$; ¹⁾ при сравнении показателей у детей до и после кормления в соответствующей возрастной группе, ²⁾ при сравнении показателей у детей в возрасте 1–3 мес и 4–12 мес; r — коэффициент корреляции Спирмана с уровнем ПМР ($p < 0,05$).

[16]. Концентрацию ирКМ оценивали по калибровочной кривой, для построения которой использовали β КМ-7 быка и человека, и выражали в пг-экв соответствующего пептида.

Уровень ПМР детей тестировали по методу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой (1981), который позволил количественно оценить становление двигательных, речевых и психических функций грудного ребенка [17].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica for Windows». Сравнение групповых различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Для определения корреляционных связей непараметрических данных использовали коэффициент корреляций Спирмана (r).

По темпам ПМР дети на естественном и искусственном вскармливании достоверно не отличались и составили группу возрастной нормы.

В результате исследования показано, что в плазме крови детей, находящихся на естественном вскармливании, до кормления базовый уровень ирКМ человека составляет 164±18 пг-экв/мл, а после кормления возрастает до 225±38 пг-экв/мл ($p < 0,05$) (табл. 1).

Известно, что для детей первых 3 месяцев жизни характерна высокая проницаемость слизистой оболочки кишечника. Действительно, в процессе статистической обработки данных было обнаружено, что в плазме крови детей этого возраста на грудном вскармливании ирКМ человека значительно возрастает после кормления (от 165±21 до 233±30 пг-экв/мл, $p < 0,05$) и становится достоверно выше, чем у детей старше 3 месяцев ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень ирКМ быка в плазме крови детей на искусственном вскармливании также значительно возрастал через 3 ч после кормления (с 43±9 до 84±21 пг-экв/мл, $p < 0,01$) (табл. 2). Так же как и при естественном вскармливании, в крови детей 1–3 месяцев, получавших искусственные смеси, уровень ирКМ быка после кормления увеличивался с 35±15 до 110±40 пг-экв/мл ($p < 0,05$), что достоверно выше, чем у детей 4–12 месяцев ($p < 0,05$) (рис. 2, табл. 2).

Таблица 2

Иммунореактивность КМ-7 быка в плазме крови детей, находящихся на искусственном виде вскармливания: связь с уровнем ПМР

Возраст, мес	ирКМ-7 быка, пг-экв/мл	
	до кормления	после кормления
1–12	43±9 (n=32)	84±21 ¹⁾ r=0,49 (n=30)
1–3	35±15 (n=6)	110±40 ^{1) 2)} (n=6)
4–12	53±12 (n=26)	45±12 r=0,57 (n=26)

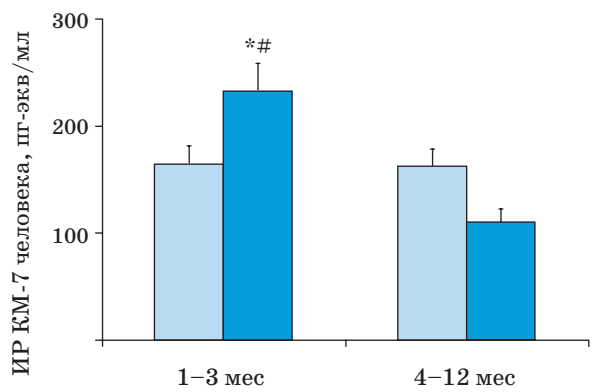


Рис. 1. Иммунореактивность КМ-7 человека в плазме крови детей, находящихся на естественном вскармливании, до и после кормления.

Здесь и на рис. 2: $p < 0,05$: * при сравнении показателей до и после кормления, # при сравнении показателей у детей 1–3 мес и 4–12 мес; ■ — до кормления, ■ — после кормления.

Таким образом, впервые установлено наличие ирКМ в крови детей 1-го года жизни, причем показано, что уровень ирКМ как человека, так и быка возрастает через 3 ч после кормления преимущественно у детей первых 3 мес жизни. У детей старше 3 мес жизни независимо от характера вскармливания нет достоверного увеличения ирКМ через 3 ч после кормления. Этот факт можно объяснить изменением кинетики всасывания и выведения пептидов из организма детей с возрастом. Действительно, в течение первого года жизни у ребенка снижается проницаемость кишечного барьера, возрастает протеолитическая активность ферментов желудочно-кишечного тракта, что препятствует попаданию в кровь ребенка пептидов экзогенного происхождения. Существует также вероятность того, что благодаря более быстрой кинетике выведения пептидов мы не обнаруживаем ирКМ в крови детей старшего возраста через 3 ч после кормления.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что именно для детей первых месяцев жизни экзогенные пептиды играют существенную роль в их развитии.

В подтверждение этого предположения были получены данные о корреляционной связи между ПМР и ирКМ человека как до ($r=0,45$, $p < 0,05$), так и после кормления ($r=0,66$, $p < 0,05$) у детей первых 3 мес жизни на грудном вскармливании. Бо-

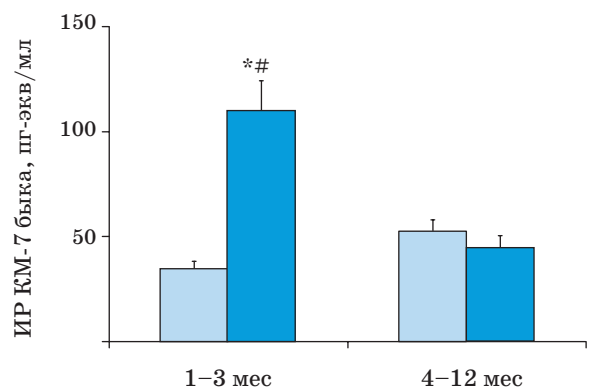


Рис. 2. Иммунореактивность КМ-7 быка в плазме крови детей, находящихся на искусственном вскармливании, до и после кормления.

лее слабая корреляция наблюдалась между ПМР и базовым уровнем ирКМ человека в плазме крови всех детей, находившихся на естественном вскармливании ($r=0,35$, $p < 0,05$) (табл. 1).

Несколько иная картина наблюдается у детей при искусственном вскармливании. У всех этих детей уровень ирКМ быка после кормления коррелирует с уровнем ПМР ($r=0,49$, $p < 0,05$). Однако корреляция между ПМР и ирКМ быка в плазме крови после кормления наблюдается лишь в группе детей 4–12 мес ($r=0,57$; $p < 0,05$) (табл. 2). Возможно, это связано с относительной малочисленностью обследованной группы детей первых 3 мес жизни, получавших искусственные смеси. С другой стороны, человеческий КМ по своей структуре отличается от бычьего, и можно предположить, что биологическая активность КМ обладает видоспецифичностью. Возможно, что для нормального ПМР детей первых месяцев жизни существенно поступление в их организм биологически активных пептидов именно из женского молока.

Итак, нами впервые выявлено наличие ирКМ в крови детей первого года жизни и установлена взаимосвязь концентрации опиоидов экзогенного происхождения — β КМ с уровнем ПМР детей. То есть функционирование системы эндогенных РП и поддерживающее влияние экзогенных РП являются существенным фактором в обеспечении гармоничного развития ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О.А. Функциональная активность регуляторных пептидов. М.: ВО Наука, 1992.
2. Бадалян Л.О. Детская неврология. М.: ООО «МЕДпресс», 1998.
3. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. СПб.: Фолиант, 1998.
4. Raiha N. Protein metabolism during infancy. Nestle Nutrition Workshop series. New York, 1994; 33: 87–99.
5. Комиссаренко С.В. Физико-химические и биологические свойства белков молока. Вопр. питания. 1983; 1: 6–11.
6. Meisel H. Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins. Biopolymers. 1997; 43 (2): 119–128.
7. Дубынин В.А., Маклакова А.С., Незавиатько В.Н. и др. Действие бета-казоморфина-7 на ноцицепцию крыс при системном введении. Бюлл. exper. биол. и мед. 1992; 9: 284–286.
8. Дубынин В.А., Ивлева Ю.А., Малиновская И.В. и др. Изменение поведенческих эффектов бета-казоморфина-7 в ходе постнатального развития детенышей белых крыс. Журн. высш. нервн. деят. 2001; 51(3): 386–389.
9. Маклакова А.С., Дубынин В.А., Левицкая Н.Г. и др. Поведенческие эффекты бета-казоморфина-7 и его des-Тур-аналогов. Бюлл. exper. биол. и мед. 1993; 8: 155–158.
10. Mentz P, Neubert K, Liebman C et al. Beta-Casomorphins and Related Peptides. Eds. Nyberg F. et al. Upsala, 1990: 133–138.

11. *Teschemacher H, Koch G, Brantl V.* Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopolimers.* 1997; 43 (2): 99–117.

12. *Sun Z, Cade JR.* A peptide found in schizophrenia causes behavioral changes in rats. *Autism.* 1999; 3 (1): 85–95.

13. *Соколов О.Ю., Пряникова Н.А., Кост Н.В. и др.* Взаимодействие бета-казоморфина-7 с 5-НТ₂-серотониновыми рецепторами. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2005; 11: 595–597.

14. *Singh M, Rosen CL, Chang KJ et al.* Plasma β -casomorphin-7 immunoreactive peptide increases after milk intake in newborn but not in adult dogs. *Pediatric Research.* 1989; 26 (1): 34–38.

15. *Jarmolowska B, Bielikowicz K, Iwan M et al.* Serum activity of dipeptidyl peptidase IV (DPPIV; EG 3.4.14.5) in breast-fed infants with symptoms of allergy. *Peptides.* 2007; 28: 678–682.

16. *Соколов О.Ю., Кост Н.В., Курасова О.Б. и др.* Регуляторные пептиды и психомоторное развитие детей грудного возраста. *Вестн. РАМН.* 2007; 3: 33–38.

17. *Журба Л. Т., Мастюкова Е.М.* Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981.