

ОСОБЕННОСТИ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА У ДОШКОЛЬНИКОВ С ДИССАНОГЕНИЯМИ СОСТАВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

*Влада ФУРДУЙ, Анна ЛЕОРДА, Светлана ГАРАЕВА, Галина ПОСТОЛАТИ,
Галина РЕДКОЗУБОВА, Анатолий МАНТОПТИН*

Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы

PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI AZOTAT LA PREȘCOLARII CU DISSANOGENII ALE COMPONENTELOR SĂNĂȚĂȚII PSIHICE

În articol sunt descrise particularitățile metabolismului azotat la preșcolarii cu diferite patologii ale unor componente ale sănătății psihice. Indicii obținuți privind particularitățile modificării nivelului aminoacizilor din sângele copiilor cu patologii ale SNC sugerează implicarea directă a dezechilibrului aminoacizilor cu conținut de sulf, mediatori esențiali și cetogeni, în dezvoltarea disfuncțiilor structurilor cerebrale și ale diverselor sisteme ale organismului.

Cuvinte-cheie: sănătate psihică, aminoacizi, sindrom Down, epilepsie, autism, paralizie infantilă cerebrală, copii.

THE NITROGEN METABOLISM FEATURES IN PRESCHOOL CHILDREN WITH DISSANOGENIES OF MENTAL HEALTH COMPONENTS

The article describes the nitrogen metabolism features in preschool children with various pathologies of mental health components. The resulting performance characteristics of amino acid changes level in the blood of children with CNS pathologies suggest direct involvement of sulfur contain amino acids imbalance, mediatory essential and ketogenic amino acids in the development of brain structures and the body various systems dysfunctions.

Keywords: mental health, amino acids, Down syndrome, epilepsy, autism, cerebral palsy, children.

Введение

В своей концепции психосанокреатологии академик Фурдуй Ф.И. отмечает, что, психика и психическое здоровье предопределяются генетической программой развития организма и формируются в процессе онтогенеза в результате взаимодействия плода и организма матери во внутриутробный период, ребенка и членов семьи – в постнатальный период; реализуются под влиянием психосоциальной среды в процессе ознакомления с окружающим миром и ассимиляции знаний о нем за счет координации функций интегральной нейрофизиологической системы, нейрохимической системы мозга, психофункциональных и оценочно-исполнительных систем в постнатальном онтогенезе [1]. Из этого следует необходимость изучения особенностей становления психики на начальных этапах ее формирования. Возрастной период до 6 лет, особенно с началом развития образной и логической памяти, является важнейшим в формировании психического здоровья, поскольку в эти годы ребенок воспринимает около 70% всей информации, которую он будет усваивать в течение жизни, о чем свидетельствует то, что в случае социальной депривации детей в этом возрасте становится невозможным формирование полноценного психического здоровья.

Концепция, разработанная в Институте физиологии и санокреатологии АН Молдовы, позволяет структурировать составные компоненты (блоки) психического здоровья (нейрофизиологический, когнитивный, эмоционально-чувственный, социально-поведенческий, коммуникативно-речевой, личностно-смысловой), формирующие единое сложное состояние и детерминирующие его [2, 3]. Стратегия исследования блоков состоит в изучении врожденной предрасположенности организма к реагированию на социальную среду, психического отражения внутренней среды организма через его потребности, побуждения, ощущения, «блочной экстерииоризации» психического здоровья, элементов, составляющих компоненты психо-функциональной структуры блоков, предусматривающих определение качественной характеристики таковых, с целью выявления саногенной или аттенуированной активности блока [1].

Когнитивный блок психического здоровья генетически детерминирован, но развивается под влиянием социальной среды и отражает формирование у детей внимания, памяти, мышления, сознания, которые неразрывно связаны с состоянием нейрофизиологической интегральной и нейрохимической

системами мозга, а также с генетической составляющей нейрофизиологического компонента. Примером дизонтогении когнитивного компонента психического здоровья могут служить дети с болезнью Дауна, обусловленной наследственными факторами на уровне генных изменений и хромосомных aberrаций [4] и характеризующейся патологическими и морфологическими изменениями головного мозга: уменьшением его объема, недоразвитостью лобных долей и недостаточной дифференциацией мозга, зачастую аномалиями сосудов мозга. Нарушаются процессы миелинизации нейронов головного и спинного мозга. Отмечается недостаточное развитие клеточных структур в диэнцефальной области [5]. ЭЭГ-исследование детей с болезнью Дауна выявляет задержку формирования биоэлектрической активности, отсутствие дифференцированности ритма [6]. Типичным проявлением болезни Дауна является снижение интеллекта, коэффициент умственного развития колеблется между 20 и 49 [7]. Подавляющее большинство обследованных детей имбецилы (86%), 10% – с идиотией, 4% – дебилы [8]. Характерным также является нарушение становления речевого компонента психического здоровья (понимание речи ограничено, словарный запас беден и т.д.) Внимание и память значительно снижены, механическая память преобладает над смысловой. Резко ограничено абстрактное мышление [9]. Состояние эмоциональной сферы характеризуется рядом особенностей, отличающих болезнь Дауна от других форм слабоумия: отмечается эмоциональная живость, относительная сохранность эмоций по сравнению с глубиной интеллектуального дефекта [8].

Нарушение интегрального взаимодействия функций различной модальности и координационной деятельности анализаторов приводит к ограничению восприятия на уровне ощущений [10,11] и выраженной сенсорной депривации [12]. Так, ДЦП (детский церебральный паралич) развивается в результате поражения по разным причинам головного и спинного мозга на ранних стадиях внутриутробного развития плода и в процессе родов. ДЦП составляет 24% в структуре органических заболеваний нервной системы у детей [13]. Для них характерно отставание формирования внимания, восприятия, памяти, мышления, входящих в когнитивный компонент психического здоровья, вызванное сенсорной депривацией [13,14].

Аутизм также является следствием системных нарушений функций мозга, которые могут быть вызваны различными отклонениями в функционировании ведущих регуляторных систем, таких как нейротрансмиттерная, иммунная, гормональная [15]. Для детей с установленным диагнозом аутизма характерны стереотипное поведение и патологические изменения социально-поведенческого компонента психического здоровья. Кроме того, аутизм – серьезное нарушение интеллектуального развития [15]. Аутистический дизонтогенез уже с самых начальных проявлений формируется по типу искажения развития всех психических функций, причем в каждой из этих функций с неизменной отчетливостью выступает недостаточность их коммуникативного компонента [16].

Моделью результатов пагубного влияния экзогенных факторов на морфологический субстрат, нейрофизиологическую и нейрохимическую системы мозга может служить эпилепсия, к возникновению которой приводят разнообразные вредные факторы, действующие как внутриутробно и во время родов, так и постнатально, особенно в ранние годы жизни (травмы, инфекции, интоксикации) [17,18]. Эпилепсия занимает третье место среди заболеваний нервной системы у детей и подростков, в 70% случаев дебютирует в детском возрасте, поскольку незрелый головной мозг отличается повышенной судорожной готовностью [19, 20].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что нейромедиаторные аминокислоты и их рецепторы принимают участие в формировании фундаментальных процессов нервной деятельности, в развитии процессов мышления, обучения, памяти и др. [21,22,23]. Неблагоприятные экзо- и эндофакторы вызывают изменения функций биомолекул, следствием чего является нарушение метаболизма. 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. Так, у детей с болезнью Дауна обнаружены изменения содержания аминокислот в крови и моче: в частности, Т.Н. Волкова и В.В. Русских указывали на отклонения от нормы в содержании в крови тирозина и аргинина при болезни Дауна, а также отмечали снижение лейцина, фенилаланина, валина, аланина, глицина, серина [24]. Это позволяет предположить, что свободные аминокислоты, принимая участие в работе нейрохимической системы мозга, оказывают непосредственное влияние на саногенность формирования и развития других блоков, обеспечивающих психическое здоровье ребенка.

Материалы и методы

Нами было проведено исследование профиля свободных аминокислот (САК) сыворотки крови и утренней мочи у 62-х детей в возрасте от 2 до 6 лет, разделенных на 5 групп: дети без клинических проявлений отклонений в психическом развитии (20); с установленным диагнозом аутизма (10), ДЦП (12), эпилепсии (10), болезнью Дауна (10). Анализ САК осуществлялся методом жидкостной ионообменной хроматографии [25] на аминокислотном анализаторе ААА-339 М, Чехия.

Результаты и их обсуждение

Статистический анализ содержания САК в сыворотке крови при аутизме, ДЦП, синдроме Дауна и эпилепсии выявил однонаправленность изменений концентраций большинства аминокислот.

- Существенно снижено суммарное содержание САК, особенно при ДЦП (в 2,5 раза), эпилепсии (в 2,4 раза), аутизме (в 1,3 раза), что подтверждают и данные других авторов [4,15].

- Однонаправленно изменено содержание конечных продуктов азотистого обмена: мочевины – снижено (при эпилепсии в 3,8 раза, аутизме и ДЦП в 2,5 раза, синдроме Дауна в 1,5 раза), NH_3 – повышено (при синдроме Дауна в 4,3 раза, эпилепсии и ДЦП в 2,4 раза, аутизме в 1,3 раза). Результаты анализа полученных данных свидетельствует, что при этих патологиях имеет место нарушение орнитинового цикла синтеза мочевины и дезактивации аммиака. Это говорит о снижении функциональной активности гепатоцитов и замедлении метаболических процессов в печени, что подтверждается пониженным индексом Фишера во всех группах. Накопление аммиака влияет на клетки ЦНС, вызывая отек нейроглии и дисфункцию астроцитов [4,15, 24].

- Выявлен дисбаланс серосодержащих САК. Отдельно необходимо отметить, что на фоне малоизмененного суммарного содержания серосодержащих аминокислот при аутизме и ДЦП имеет место их дисбаланс в сыворотке крови. У аутистов практически не изменено содержание таурина, при этом отмечается снижение содержания метионина (в 1,4 раза) и увеличение уровня цистеина (в 2,6 раза). При ДЦП значительно повышено (в 2,5 раза) содержание цистеиновой кислоты и цистеина (в 2,8 раза), но снижена концентрация таурина (в 1,8 раза). Ранее было показано [24], 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.). Это свидетельствует о неспецифическом влиянии серосодержащих САК на функциональное состояние организма. Их количественные изменения во многом определяют уровень здоровья, в частности психического, и могут быть использованы в качестве его маркеров.

- Снижено соотношение незаменимые/заменимые САК. Такие изменения наиболее выражены при синдроме Дауна (в 1,6 раза), эпилепсии и ДЦП (в 1,3 раза). Этот факт свидетельствует в пользу предположения, что процессы поступления и транспорта аминокислот в организме нарушены в большей степени, нежели их синтез, и что снижена способность гепатоцитов синтезировать незаменимые САК. Горина А.С. [4], наблюдая снижение этого индекса и при ряде других патологий, предположила, что этот показатель является неспецифическим для патологий ЦНС.

- Увеличено соотношение *тормозные/возбуждающие* САК, что может свидетельствовать, во-первых, о недостаточном энергетическом обеспечении мозга при этих патологиях, а во-вторых, подтверждает возможное наличие энцефалопатии. Это говорит о преобладании тормозных процессов в головном мозге, вызывающих отставание психического развития [26,27]. Данные изменения наиболее выражены при ДЦП и эпилепсии (в 2 раза). Снижение в крови глутамата и аспартата с параллельным увеличением ГАМК и глицина приводит к значительному снижению соотношения возбуждающие/тормозящие аминокислоты: от 0,24 до 0,10, то есть в 2,4 раза. Это может привести к сдвигу в головном мозге в сторону тормозных аминокислот. Очевидно, что такое нарушение баланса функционально противоположных медиаторов может иметь патогенетическое значение – снижать активность центральной нервной системы.

- Увеличен индекс *T тирозин/фенилаланин*, который является прогностическим показателем функциональной активности щитовидной железы, что свидетельствует о системном характере развития исследованных патологий. Эти изменения наиболее выражены при эпилепсии (в 1,75 раза) и ДЦП (в 1,2 раза).

- Отмечается накопление промежуточных продуктов превращений САК, в частности, при всех исследованных патологиях – α -АМК (продукт обмена метионина), наиболее выраженное при эпилепсии в 2,6 раза, синдроме Дауна в 2,4 раза и аутизме в 2 раза, а также α -аминоадипиновой кислоты (высший аналог глутамата), особенно выраженное при аутизме – в 2,3 раза. Концентрация γ -АМК (продукт декарбоксилирования глутамата, тормозной нейромедиатор в мозге) статистически достоверно и значимо повышена при синдроме Дауна в 1,9 раза, аутизме в 3,6 раза, эпилепсии в 2,1 раза, в то время как при ДЦП не изменена. Это может свидетельствовать о нарушениях обмена медиаторных САК в мозге при исследованных патологиях.

Следует также подчеркнуть наличие, помимо общих закономерностей, специфических особенностей профилей САК сыворотки крови у больных детей каждой группы.

- Спектр САК сыворотки крови при аутизме (по сравнению с другими исследованными патологиями) характеризуется значительно повышенными концентрациями α -аминоадипиновой кислоты в 2,3 раза, γ -АМК в 3,6, триптофана в 1,3, орнитина в 1,4 раза.

- Для ДЦП характерны сниженная концентрация серина в 1,3 раза, а также гомоцистеина в 1,5 раза. Повышенная концентрация гомоцистеина является предиктором развития сопутствующих сосудистых патологий. Обращает на себя внимание факт значительного снижения содержания САК с разветвленной цепью в крови детей с ДЦП по сравнению с аутистами (изолейцина в 1,7 раза, лейцина в 1,6 раза, валина в 1,2 раз), что свидетельствует о недостаточном их поступлении в кровь вследствие нарушения всасывания в ЖКТ. Эти незаменимые аминокислоты активно участвуют в синтезе белка, особенно в мышечной ткани, стимулируют поступление других аминокислот в мышцы, синтез гормона роста, активизируют обмен инсулина и метаболитов цикла Кребса, а также играют важную роль в энергетике и метаболизме нервных клеток [11]. Наконец, они активируют глутаматдегидрогеназу, обеспечивающую нормальное проведение нервных импульсов. Таким образом, выраженный недостаток САК с разветвленной цепью может являться симптомом клинических проявлений выраженной мышечной гипотрофии при ДЦП по сравнению с другими патологиями.

- При эпилепсии (в отличие от других исследованных патологий) в сыворотке крови в период ремиссии отмечается повышенная концентрация валина (в 1,2 раза) и тирозина (в 1,2 раза).

- При синдроме Дауна на фоне минимального снижения суммарного содержания САК (по сравнению с другими исследованными патологиями) имеет место повышенное содержание в сыворотке крови глутаминовой кислоты в 1,3 раза и аланина в 1,2 раза. В то же время не изменено содержание таурина (как и при аутизме).

Указанные показатели могут служить специфическими биохимическими маркерами данных патологий. Полиморфизм и специфичность нарушений при исследованных патологиях позволили предположить и выявить наличие характерных биохимических изменений, которые, исходя из общих теоретических представлений, могут являться ключевыми звеньями в патогенезе данных патологий. Результаты исследования содержания концентрации аминокислот в крови и моче детей с синдромом Дауна, аутизмом, ДЦП, эпилепсией вполне сочетаются с данными других авторов [28-31].

Выводы

Полученные показатели особенностей изменения уровня аминокислот в крови детей с патологиями ЦНС 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 нарушает саногенез нейрофизиологического компонента психического здоровья и влечет недостаточное развитие как когнитивного, так и речевого и социально-поведенческого компонентов психического здоровья. Следовательно, развитие всех компонентов психического здоровья лимитируется качеством его нейрофизиологического компонента, а состояние когнитивного компонента неразрывно связано с развитием эмоционально-чувственного. От уровня когнитивного компонента, в свою очередь, зависит развитие личностно-смыслового и социально-поведенческого компонентов психического здоровья.

Литература:

1. 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.

2. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К. Санокреатология – альтернатива существующим концепциям формирования и поддержания психического здоровья. В: *Известия АН Молдовы. Науки о жизни*, 2013, №2(30), с.4-35.
3. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф. и др. Психическое здоровье с позиций санокреатологии и системогенеза. В: *Известия Академии наук Молдовы. Науки о жизни*, 2012, №2(317), с.4-11.
4. ГОРИНА, А.С. *Аминокислоты и их метаболиты при неврологических заболеваниях у детей* / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Иркутск, 1997. 16 с.
5. ДРОЗДОВ, В.А., ДРОЗДОВА, М.В. *Справочник психотерапевта*. Москва, 2005. 236 с.
6. АЛЕХИНА, А.В. *Особенности психического развития детей с синдромом Дауна* / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2000. 18 с.
7. БАДАЛЯН, Л.О., ТАБОЛИН, В.А., ВЕЛЬТИЦЕВ, Ю.Е. *Наследственные болезни у детей*. Москва: Книга по требованию, 2012. 374 с.
8. ЕВТУШЕНКО, С.К., ШАЙМУРЗИН, М.Р., ЕВТУШЕНКО, О.С. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации. В: *Международный неврологический журнал*, 2013, №5 (59), с.32-49.
9. КРУЖКО, Д.А. *Исследование состояния нервной системы при синдроме Дауна*. / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 17 с.
10. МАМАЙЧУК, И.И. Нейропсихологические исследования гностических процессов у детей с различными формами детского церебрального паралича. В: *Журнал невропатологии и психиатрии*, 1992, №4, с.49-56.
11. СОЛОДКОВ, А.С. *Физиология человека: Учебное пособие*. Москва: Терра-спорт, 2001. 520 с.
12. ЛЕВЧЕНКО, И.Ю. *Психологические особенности подростков с детским церебральным параличом*. Москва: Альфа, 2001. 160 с.
13. СКВОРЦОВ, И.А. *Вопросы этиопатогенеза детского церебрального паралича*. Москва, 1993. 189 с.
14. МАСТЮКОВА, Е.М. Дети с церебральным параличом. В: *Специальная психология*, 2003, №2, с.89-92.
15. РЕПИНА, Н.В. *Основы клинической психологии: Учебное пособие*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. 480 с.
16. СТАРОВОЙТОВА, Т.Е. *Закономерности изменения пула свободных аминокислот в биологических жидкостях у детей с аутизмом* / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2011. 18 с.
17. ФЕТ, А. И. *Инстинкт и социальное поведение*. Москва: Сова, 2005. 650 с.
18. МАШИЛОВ, К.В., ЖИГАРЕВА, Е.Б., КОГАН, Б.М. Психологические особенности подростков, страдающих эпилепсией. В: *Системная психология и социология*, 2011, №4, с.9-13.
19. ПЕТРУХИН, А.С. *Эпилептология детского возраста*. Москва: Медицина, 2000. 624 с.
20. ЛИТОВЧЕНКО, Т.А. Эпилепсия: терминология, эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. В: *Neuro News*, 2010, № 2, с.27-33.
21. ПРУСАКОВ, В.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика детской эпилепсии в г. Казани. В: *Казанский медицинский журнал*, 2006, том 87, №2, с.111-114.
22. РАЕВСКИЙ, К.С., ГЕОРГИЕВ, В.П. *Медиаторные аминокислоты*. Москва, 1986. 184 с.
23. РАЕВСКИЙ, К.С. Возбуждающие аминокислоты, патология ЦНС и пути ее фармакологической коррекции. В: *Итоги науки и техники. Серия: Физиология человека и ж.-х., том.36: Возбуждающие аминокислоты как нейромедиаторы*. Москва, 1989, с.148-176.
24. ВОРОНКОВА, К.В. *Фокальные формы эпилепсии у детей: интеллектуальное развитие и варианты нарушений высших психических функций* / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 27 с.
25. КОЗАРЕНКО, Т.Д., ЗУЕВ, С.Н., МУЛЯР, Н.Ф. *Ионообменная хроматография аминокислот*. Новосибирск, 1981. 67 с.
26. ФИЛИППОВИЧ, Ю.Б. *Основы биохимии: Учебник для хим. и биол. спец. пед. ун-тов и ин-тов*. Москва: Агар, 1999. 512 с.
27. ЧОКИНЭ, В.К., ГАРАЕВА, С.Н., ГАРАЕВА, О.И., НЕВОЙЯ, А.И. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. В: *Известия АН Молдовы. Науки о жизни*, 2011, № 3(315), с.15-35.
28. БУЛАК, М. Эпилепсия, ионные каналы и гены. В: *Неврология и психиатрия*, 2005, том 105(12), с.59-61.
29. ЗЕНКОВ, Л.Р. *Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии)*. Москва: ООО Медицинское Информационное Агентство, 2002. 415 с.
30. КАЛИНИН В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и нейропсихиатрии. В: *Социальная и клиническая психиатрия*. Москва, 2003, №3, с.5-11.
31. КОРОЛЕВА, Н.Ю., ВОРОНКОВА, К.В., ТАРАБРИН, П.А. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений. В: *Consilium Medicum*, 2010, №4, с.12-18.

Nota: *Articolul a fost elaborat în cadrul proiectului 15.817.04.01F: Sănătatea psihică, exteriorizarea ei, teste și tehnologie de estimare, dezvoltarea sistemului de clasificare a acestora.*

Prezentat la 07.04.2016