

Нуклеотиды в питании детей

Биологическая роль грудного молока поистине уникальна. Во второй половине XX века были обнаружены и подробно изучены такие защитные факторы и биологически активные компоненты женского молока как лизоцим и секреторные иммуноглобулины класса А, комплемент и иммунокомпетентные клетки, олигосахариды и длинноцепочечные жирные кислоты семейства омега-3 и омега-6 [1 – 5]. В последнее время пристальное внимание экспертов в области детского питания все больше привлекает еще один интереснейший компонент материнского молока – нуклеотиды [6].

Нуклеотиды представляют собой соединения, которые играют ключевую роль во многих биохимических внутриклеточных процессах. По своей структуре они состоят из трех компонентов – азотистого основания, сахара-пентозы и содержат от одной до трех фосфатных групп. Они могут синтезироваться *de novo* в организме из предшественников - аминокислот или образовываться в результате деградации аминокислот и других нуклеотидов. Поэтому их нельзя считать незаменимыми (эссенциальными) факторами питания, но к ним применим термин «полунезаменимые» или частично незаменимые нутриенты, что обусловлено рядом причин [7].

Грудное молоко содержит 13 кислоторастворимых нуклеотидов, из которых наиболее важными являются пять, а именно:

Аденозинмонофосфат (АМФ)

Гуанинмонофосфат (ГМФ)

Уридинмонофосфат (УМФ)

Цитидинмонофосфат (ЦМФ)

Инозинмонофосфат (ИМФ)

В организме нуклеотиды выполняют роль регуляторов различных процессов биосинтеза. Однако процесс их синтеза является энергоемким и объем его ограничен, примером чего является напряженный синтез нуклеотидов в кишечной слизи у новорожденных детей. Поэтому в ряде случаев, особенно при интенсивном росте и активном делении клеток, большое значение начинают приобретать экзогенные - пищевые нуклеотиды [8, 9].

При определенных условиях организм нуждается в более значительных количествах нуклеотидов, чем те, которые могут образовываться в результате собственного синтеза или обмена веществ. К таким особым условиям относятся быстрый рост организма, различные заболевания (например, диарея, инфекционно-воспалительные заболевания), ограниченное поступление с пищей или нарушение эндогенного синтеза нуклеотидов [10, 11].

Значение нуклеотидов многообразно. Две основные сферы влияния нуклеотидов в растущем детском организме – это развитие пищеварительной системы и формирование иммунологической защиты. В целом ряде исследований продемонстрировано положительное влияние нуклеотидов пищи на иммунный ответ, на уровень липопротеинов высокой плотности в плазме крови, параллельно с уменьшением уровня липопротеинов очень низкой плотности, а также отмечено повышение степени абсорбции железа и стимуляция созревания слизистой тонкой кишки [7, 12, 13].

Нуклеотиды участвуют в ряде биохимических процессов, где они выступают полуэссенциальными факторами, необходимыми для жизнедеятельности организма:

- В составе нуклеиновых кислот они служат мономерными единицами и являются носителями генетического кода ДНК и РНК.
- В биосинтезе примерами действия нуклеотидов является участие УДФ-галактозы в синтезе лактозы, а УДФ-глюкозы – в процессе глюконеогенеза.

- Нуклеотиды выступают как компоненты коэнзимов: НАД, ФАД и коэнзима А.
- Как биологические регуляторы: циклический АМФ инициирует каскады второго уровня (second messenger) и участвует во всех формах жизни, играя ключевую роль в регуляции биологических процессов.
- Как источник энергии, примером чего является АТФ – универсальный носитель энергии в биологических системах.
- Нуклеотиды оказывают положительное влияние на состав кишечной микрофлоры, тем самым способствуя регулярному опорожнению кишечника, делая стул более рыхлым и мягким.

Нуклеотиды в грудном молоке

Для понимания роли нуклеотидов важно обратить внимание на уровень их содержания в грудном молоке.

Грудное молоко содержит около 25% азота в виде небелковых соединений, таких как мочевины, креатин и креатинин, полиамины, нуклеотиды, карнитин и др. Проведен ряд исследований по определению содержания нуклеотидов в грудном молоке. Показано также, что поступление в организм ребенка экзогенных нуклеотидов может привести к образованию значительно большего количества эндогенных нуклеотидов и нуклеозидов [14]. Их основным источником являются имеющиеся в составе материнского молока живые клетки, содержание ДНК и РНК.

Сведения о содержании нуклеотидов в грудном молоке, в коровьем молоке, а также европейские рекомендации по их содержанию в детских молочных смесях, принятые в 1996 году, представлены в Табл. 1.

Содержание нуклеотидов в грудном молоке [12]

Нуклеотиды	Коровье молоко, мг/100 ккал	Грудное молоко, мг/100 ккал	Рекомендации ЕЭС, 1996
АМФ	0,4	1,1	1,5
ЦМФ	6,7	1,0	2,5
ГМФ		0,2	0,5
ИМФ	0,3	0,5	1,0
УМФ		0,7	1,8

Нуклеотиды и функция кишечника

В процессе всасывания в кишечнике основная часть нуклеотидов (около 90%) трансформируется в нуклеозиды. После всасывания большая часть нуклеозидов подвергается распаду. Поэтому можно ожидать, что их воздействие проявляется преимущественно на уровне слизистой оболочки тонкой кишки. Показано, что добавление ЦМФ в диету мышей приводило к увеличению длины ворсинок и глубины крипт, к снижению летальности, сопровождаясь уменьшением частоты бактериальной транслокации после инъекции липополисахарида. В исследовании на крысах показано, что нуклеотиды стимулируют созревание и регенерацию кишечной стенки [15].

В условиях эксперимента установлено, что добавление нуклеотидов в питание крысят-сосунков индуцирует анаболический эффект на ткани кишечника, приводя к повышенному содержанию белка в слизистой оболочке, увеличению количества ДНК, большей длине ворсинок и повышению активности ферментов щеточной каймы [16]. Трофическое влияние нуклеотидов на желудочно-кишечный тракт показано также на мышах и на поросятах [17].

При индуцированной хронической диарее у крыс было установлено, что при назначении нуклеотидов как репарация слизистой оболочки, так и выздоровление животных происходило быстрее [18, 19].

Один из антиинфекционных механизмов действия нуклеотидов объясняется тем, что нуклеотиды могут ингибировать эндотоксин-индуцированную транслокацию у мышей с дефицитом белка в питании [20].

При проведении клинических испытаний положительное действие нуклеотидов было показано у группы чилийских детей на примере снижения частоты кишечных инфекций. В группе, где питание обогащалось нуклеотидами, была ниже заболеваемость диареей [21]. По результатам исследования Pickering с соавт., проведенного в Индии, частота диареи была ниже в группе детей, которые получали обогащенную нуклеотидами смесь [22].

При наблюдении за группой из 141 ребенка, которые были из неблагополучных социально-экономических условий, отмечено уменьшение частоты эпизодов диареи после обогащения диеты нуклеотидами. Отчасти эту положительную динамику можно также объяснить изменениями в составе кишечной микрофлоры. В частности, отмечено уменьшение числа условно патогенных грам-негативных микроорганизмов (включая энтеропатогенные штаммы *E. coli*) [18].

Влияние нуклеотидов на соматический рост

Еще в 1971 году Gyorgy в исследованиях на крысах отметил положительное влияние нуклеотидов на скорость роста. Это может объясняться стимуляцией синтеза белка [23].

В другом экспериментальном исследовании у крысят-сосунков на фоне малобелковой диеты, но при обогащении диеты нуклеотидами была отмечена значительно более высокая прибавка веса [15].

В ряде исследований был показан положительный эффект нуклеотидов на темпы роста детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Положительное влияние на рост детей с малым весом относительного гестационного возраста установлено Cosgrove с соавт. [24]. Достоверная положительная динамика касалась и других показателей – окружности головы, прибавки веса и длины тела, которые при использовании обогащенной нуклеотидами смеси в течение 6 месяцев возрастали на 10%. Сопоставимые положительные изменения отмечались и у недоношенных детей, которые получали нуклеотиды с 10-го по 42-й день жизни [25]. Вероятно, это и является объяснением того факта, что дети с внутриутробной гипотрофией, находящиеся на грудном вскармливании, быстрее восстанавливают должествующий вес, чем дети на искусственном вскармливании.

Тем самым, можно отметить, что наиболее благоприятные результаты при обогащении диеты нуклеотидами достигаются в тех случаях, когда ребенку необходимо «наверстать» свой рост (согласно английскому термину, “catch-up growth”).

Нуклеотиды и иммунная система

Влияние нуклеотидов на иммунную систему относится к наиболее изученному разделу их влияния на организм.

Добавление нуклеотидов в диету сопровождается замедлением реакции гиперчувствительности, стимуляцией клеток-киллеров (NK-клеток), Т-хелперов, ответственных за гуморальный ответ, и созреванием Т-лимфоцитов. Исследования, проведенные *in vitro*, свидетельствуют об оптимальной пролиферации лимфоцитов в присутствии экзогенных нуклеотидов. В экспериментальных условиях на мышах назначение диеты без нуклеотидов приводило к угнетению функции Т-клеток, но после перорального назначения нуклеотидов/нуклеозидов их активность восстанавливалась [26, 27]. У доношенных детей отмечено повышение активности клеток-киллеров после

двухмесячного вскармливания смесью, обогащенной нуклеотидами. Одновременно за счет стимуляции мононуклеаров возрастала продукция интерлейкина-2 (IL-2), который является фактором роста Т-лимфоцитов и может индуцировать дифференциацию В-клеток [26]. При сравнении двух групп детей, получавших обогащенную и не обогащенную нуклеотидами молочную смесь, в первой группе определялась достоверно более высокая продукция антител в результате иммунизации вакциной *H. influenza* типа В и дифтерийной вакциной [28].

Нуклеотиды оказывают положительное воздействие как на гуморальный, так и на клеточный иммунитет [29].

Pickering с соавт. [30] исследовали влияние нуклеотидов на иммунную систему здоровых доношенных детей, определяя продукцию антител при обычной педиатрической вакцинации. Иммунологический ответ как на вакцину, содержащую *Haemophilus influenza*, так и на дифтерийный токсин в возрасте 7 месяцев был значительно выше у детей, получавших нуклеотиды. Таким образом, использование нуклеотидов улучшает иммунный ответ на ряд Т-зависимых белковых антигенов. В этом же исследовании было показано, что дети, более 6 месяцев находящиеся на грудном вскармливании, имеют значительно более высокий иммунный ответ на полиовакцину.

В другом исследовании у недоношенных детей, получавших обогащенную нуклеотидами смесь, были обнаружены более высокие показатели иммуноглобулинов IgM и IgA.

Естественная цитотоксичность клеток-киллеров была значительно выше у детей, находившихся на грудном вскармливании, и у детей, получавших обогащенную нуклеотидами смесь, по сравнению с группой детей, не получавшей дополнительно нуклеотиды. Кроме того, стимулированная фитогемагглютинином продукция IL-2 также оказалась выше у группы детей, в питание которых вводились нуклеотиды [31].

Всасывание железа

Положительный эффект нуклеотидов на усвоение железа показан в эксперименте на крысах. Отмечено, что инозин, гипоксантин и мочевая кислота существенно повышают уровень всасывания железа [32]. Значительные количества нуклеотидов в грудном молоке также являются фактором, улучшающим биодоступность железа

Нуклеотиды и кишечная микрофлора

Влияние молочных смесей, обогащенных нуклеотидами, на кишечную микрофлору подтверждено рядом исследований. Gil с соавт. [33] показали, что у детей, получавших обогащенную нуклеотидами смесь, кишечная флора занимает промежуточный характер между детьми на грудном вскармливании и детьми на искусственном вскармливании. Нуклеотиды способствуют росту бифидофлоры и снижению концентрации условно патогенных микроорганизмов [34].

Обмен липидов

Установлено положительное влияние нуклеотидов на показатели липидного обмена. Имеются данные, что нуклеотиды улучшают процесс элонгации и десатурации длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) как у доношенных, так и у недоношенных детей [35]. Однако этот эффект достигается только в том случае, когда обогащение диеты нуклеотидами начинают в первые 48 часов после рождения.

Использование обогащенной нуклеотидами смеси способствует повышению ДЦПНЖК (длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот) в эритроцитарных мембранах у доношенных новорожденных детей [36]. У недоношенных детей нуклеотиды могут улучшать показатели липидного обмена, повышая активность лецитин-ацилтрансферазы в плазме [37].

Подводя итоги данного сообщения, можно отметить, что обогащенные нуклеотидами смеси оказывают положительный биологический эффект на ранних этапах развития организма. Это особенно важно для ослабленных, недоношенных детей и детей, родившихся в результате осложненного течения беременности и родов и имеющих проблемы перинатального развития [38]. Важное значение нуклеотидов для раннего развития ребенка подтверждается как экспериментальными исследованиями и исследованиями *in vitro*, так и накопленными за последние годы многочисленными результатами клинических исследований. Однако количественный и качественный состав нуклеотидов, влияние этих факторов на биодоступность пищевых веществ, на показатели иммунитета, на становление полезной кишечной микрофлоры у детей продолжает оставаться широким полем для дальнейших исследований.

Литература

1. Грибакин С.Г., Нетребенко О.К., Студеникин В.М., Скворцова В.А. Принципы вскармливания недоношенных и новорожденных детей. М., Союзмединфо, 1989, 53 с.
2. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание, его значение и поддержка. Ст.-Петербург, ИКФ Фолиант, 1998, 272 с.
3. Hanson L.A., Winberg J. Breast milk and defense against infection in the newborn. *Arch. Dis. Childh.*, 1972, vol. 47, p. 845-849.
4. Яцык Г.В., Грибакин С.Г., Гейне В., Плат Х. Питание детей с перинатальной патологией. В кн.: Перинатальная патология, М., Медицина, 1984, с. 141-155.
5. Goldman A.S., Thorpe L.N., Goldblum R.M., Hanson L.A. Antiinflammatory properties of human milk. *Acta Paediatr. Scand.*, 1984, vol. 59, p. 131-135.
6. Cosgrove M. Nucleotides. *Nutrition*, 1998, vol. 14, p. 748-751.
7. Carver J.D., Walker W.A. The role of nucleotides in human nutrition. *Nutr. Biochem.*, 1995, vol. 6, p. 58-72.
8. Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А.Тутельяна, И.Я.Коня. МИА, 2004, 662 с.
9. Thorell L., L.B.Sjoberg, Hernell O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant. *Pediatric Res.*, 1996, vol. 40, p. 845-852.
10. Яцык Г.В., Студеникин В.М., Скворцова В.А. Вскармливание новорожденных. В кн.: Руководство по неонатологии, МИА, 1998, с. 205-214.
11. Leach J.L., Baxter J.H., Molitor B.E. et al. Total potentially available nucleosides of humans milk by stage of lactation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, vol. 61, p. 1224-1230.
12. Schlimme E., Martin D., Meisel H. Nucleosides and nucleotides: natural bioactive substances in milk and colostrums. *Brit. J. Nutr.*, 2002, vol. 84, Suppl. 1, S59-68.
13. Cosgrove M., Davies D.P., Jenkins H.R. Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. *Arch. Dis. Childh., Fetal Neonatal Ed.*, 1996, vol. 74 (2), F122-125.
14. Carver J.D. Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects. *J. Nutr.*, 1994, vol. 124 (1 Suppl.), 144S-148S.
15. Uauy R., Stringel S., Thomas R., Quan J. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in rat. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1990, vol. 10, p. 497-503.
16. Arnaud A., Lopez-Pedrosa J.M., Torres M.I., Gil A. Dietary nucleotides modulate mitochondrial function of intestinal mucosa in weaning rats with chronic diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2003, vol. 37 (2), p. 124-131.
17. Bueno J., Torres M., Almendros A. et al. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhea. Histological and ultrastructural changes. *GUT*, 1994, vol. 35, p. 926

18. Nunez M.C., Ayudarte M.V., Morales D., et al. Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea. *J.P.E.N.*, 1990, vol. 14, p. 598
19. Quan R., Gil R., Uauy R. Effect of dietary nucleosides (DN) on intestinal growth and maturation after injury from radiation. *Pediatr. Res.*, 1991, vol. 29, p. 111A
20. Adjei A.A., Yamamoto S. A dietary nucleoside-nucleotide mixture inhibits endotoxin-induced bacterial translocation in mice fed protein-free diet. *J. Nutr.*, 1995, vol. 125, p. 42
21. Brunser O., Espinoza J., Araya M., et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrheal disease in infants. *Acta Paediatr.*, 1994, vol. 83, p. 188
22. Pickering L., Masor M., Granoff D. et al. Human milk levels of nucleotides in infant formula reduce incidence of diarrhea. *FASEB J Abstracts*, 1996, p. 554 A
23. Gyorgy P. Biochemical aspects of human milk. *Am.J.Clin.Nutr.*, 1971, vol. 24, p. 970
24. Cosgrove M., Davies D.P., Jenkins H.R. Nucleotides and development of SGA infants. *Arch. Dis. Child.*, 1996, vol. 74, F122
25. Woltil H.A., van Beusekom C.M., Siemensma A.D. et al. Erythrocyte and plasma cholesterol ester long-chain polyunsaturated fatty acids of low-birth-weight babies fed preterm formula with and without ribonucleotides: comparison with human milk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, vol. 62 (5), p. 943-949.
26. Carver J.D., Pimentel B., Cox W.I., Barness L.A. Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics*, 1991, vol. 88, p. 359-363.
27. Duchon K., Thorell L. Nucleotide and polyamine levels in colostrum and mature milk in relation to maternity atopy and atopic development in the children. *Acta Paediatr.*, 1999, vol. 88 (12), p. 1338-1343.
28. Pelton S.I., Barnett E.,D., Cabral H.J., Klein J.O. Lymphocyte phenotypes in breast and formula fed infants. Potential implication for regulation of response to haemophilus polysaccharide conjugate vaccine (HCV). 35th ICAAC, Sept. 1995, p. 168.
29. Kuchan M., Winship T., Masor M. Nucleotides in infant nutrition: effects on immune function. In: Reifen R.M., Lerner A., Branski D. *Pediatric and Adolescent Medicine, Pediatric Nutrition*, Karger, Basel, 1998, p. 80-94.
30. Pickering L., Granoff D., Erickson J.R. et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*, 1998, vol. 101, p. 242-249.
31. Martinez-Augustin O., Boza J., Navarro J. et al. Dietary nucleotides may influence the humoral immunity in immunocompromised children. *Nutrition*, 1997, vol. 13, p. 465-469.
32. Faelli A., Esposito G. Effect of inosine and its metabolites on intestinal iron absorption in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 1970, vol. 19, p. 2551
33. Gil A., Corral E., Martinez A. et al. Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of faeces of at term newborn infants. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.*, 1986, vol. 1, p. 34
34. Balmer S.E., Hanvey L.S., Wharton B.A. Diet and fecal flora in the newborn: nucleotides. *Arch. Dis. Child., Fetal Neonatal Ed.*, 1994, vol. 70 (2), p. 137-140.
35. DeLucchi C., Pita M.L., Faus M.J., et al. Effects of dietary nucleotides on the fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in term infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1987, vol. 6, p. 568
36. Gil A., Pita M.L., Martinez A. et al. Effect of dietary nucleotides on the plasma fatty acids in at-term neonates. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.*, 1986, vol. 40C, p. 185
37. Sanchez-Pozo A., Ramirez M., Gil A. et al. Dietary nucleotides enhance plasma lecithin cholesterol acyl transferase activity and apolipoprotein A-IV concentration in preterm newborn infants. *Pediatr. Res.*, 1995, vol. 37, p. 328-333.
38. Вскармливание недоношенных детей. В кн.: *Руководство по лечебному питанию детей* (под ред. К.С.Ладодо), М., Медицина, 2000, с. 101-111.