

# Эндогенные и экзогенные опиоидные пептиды и питание детей первого года жизни

И.Г.Михеева<sup>1</sup>, Е.В.Корнеева<sup>1</sup>, О.Б.Курасова<sup>1</sup>, Н.В.Кост<sup>2</sup>, О.Ю.Соколов<sup>2</sup>, М.В.Габаева<sup>2</sup>, Т.Г.Верещагина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет, Москва;

<sup>2</sup>Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Ключевые слова:  $\beta$ -казоморфин, дети первого года жизни, естественное вскармливание, искусственное вскармливание, психомоторное развитие, питание

## Endogenous and exogenous opioid peptides and nutrition of infants

I.G.Mikheyeva<sup>1</sup>, E.V.Korneyeva<sup>1</sup>, O.B.Kurasova<sup>1</sup>, N.V.Kost<sup>2</sup>, O.Yu.Sokolov<sup>2</sup>, M.V.Gabaeva<sup>2</sup>, T.G.Vereshchagina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian State Medical University, Moscow;

<sup>2</sup>Scientific Center of Mental Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words:  $\beta$ -casomorphin, infants, natural feeding, formula feeding, psychomotor development, nutrition

Среди основных факторов, определяющих рост и развитие детей первых месяцев жизни, важное место занимает характер вскармливания. Вместе с тем, механизмы влияния вскармливания на состояние важнейших биохимических регуляторных систем детей раннего возраста остаются малоизученными. Нет ясности в понимании роли этих систем в психомоторном развитии ребенка. Изучение эндогенной опиоидной системы (ЭОС) у детей грудного возраста неслучайно. Эндогенная опиоидная система обладает широким спектром биологических эффектов, включающих адаптогенную и антиноцицептивную активность, участие в регуляции эмоциональной сферы, поведения, процессов обучения, памяти. Функциональная активность ЭОС в значительной степени определяется скоростью протеолитического гидролиза опиоидных пептидов в организме.

Представляет интерес изучение влияния опиоидных пептидов экзогенного происхождения на ЭОС.

Помимо эндогенных опиоидных пептидов в функционировании ЭОС принимают участие пептиды экзогенного происхождения. Такие опиоидные пептиды образуются в результате гидролиза молочных протеинов, в частности казеинов, и называются казоморфинами. В экспериментальных работах обнаружена способность казоморфинов повышать исследо-

вательскую активность и обучаемость, снижать уровень тревожности и, что представляет особый интерес, участвовать в регуляции материнского и детского поведения. Физиологические эффекты экзогенных опиоидных пептидов, в том числе  $\beta$ -казоморфинов, могут быть опосредованы через ЭОС. Биологическая роль  $\beta$ -казоморфинов, поступающих в организм ребенка с молоком матери или с молочной смесью, изучена недостаточно.

Целью нашего исследования явилось изучение энкефалиназной активности сыворотки крови и определение содержания  $\beta$ -казоморфина-7 человека и быка в плазме крови у детей первого года жизни, находящихся на разных видах вскармливания, а также сопоставление показателей с уровнем психомоторного развития.

В исследование включено 98 практически здоровых детей (57 мальчиков и 41 девочка) в возрасте от 1 до 12 месяцев жизни. Из них 38 детей получали естественное вскармливание, 60 детей – искусственное вскармливание. Взятие проб крови у всех детей проводили натощак перед утренним кормлением, из них у 55 детей – до и через 3 ч после кормления грудным молоком или адаптированной молочной смесью на основе коровьего молока. Содержание  $\beta$ -казоморфина-7 человека или быка в плазме крови детей определяли радиоиммунологическим методом. Энкефалиназную активность сыворотки крови определяли *in vitro* по времени полужизни ( $t^{1/2}$ ) 3Н-лей-энкефалина. Для разделения продуктов ферментативного гидролиза 3Н-лей-энкефалина использовали тонкослойную хроматографию. Уровень психомоторного развития оценивали по методу Л.Т.Журбы и Е.М.Мастюковой. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Российского государственного медицинского университета.

### Для корреспонденции:

Михеева Инна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детской гастроэнтерологии и интраскопии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 105077, Москва, ул.13-я Парковая, 15/48

Телефон: (495) 465-4653

Статья поступила 14.01.2009 г., принята к печати 30.03.2009 г.

Время полужизни лей-энкефалина в сыворотке крови детей первого года жизни составило  $2,37 \pm 0,05$  мин., что статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) значений  $t^{1/2}$ , определенных ранее у взрослых –  $3,10 \pm 0,05$  мин. (Соколов О.Ю. и соавт., 2000). То есть, энкефалиназная активность сыворотки крови у детей выше, чем у взрослых. Вполне вероятно, это отражает более высокую интенсивность обменных процессов в организме детей по сравнению со взрослыми.

Нами выявлена зависимость между временем полужизни лей-энкефалина в сыворотке крови детей грудного возраста и видом вскармливания, получаемого ребенком. У детей на естественном вскармливании среднее значение времени полужизни лей-энкефалина статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем у детей на искусственном ( $2,15 \pm 0,07$  и  $2,48 \pm 0,06$  мин соответственно). Увеличение  $t^{1/2}$  лей-энкефалина в сыворотке крови детей, получающих заменители грудного молока, является, по-видимому, отражением компенсаторной роли опиоидов в условиях метаболического стресса.

Время полужизни лей-энкефалина может зависеть от активности энкефалиназ, а также от концентрации ингибиторов этих ферментов как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Нами показано, что бычий  $\beta$ -казоморфин-7 *in vitro* обладает способностью ингибировать суммарную активность энкефалиназ, присутствующих в сыворотке крови как у взрослых, так и у детей ( $IC_{50} = 0,35$  и  $1$  мМ, соответственно). Это может рассматриваться как один из механизмов влияния  $\beta$ -казоморфина-7 на ЭОС.

Изучение содержания веществ, обладающих иммунореактивностью  $\beta$ -казоморфинов-7 (ирКМ-7) человека и быка, в плазме крови детей первого года жизни, показало их постоянную циркуляцию в кровотоке у детей как на естественном, так и на искусственном вскармливании. Причем базовый уровень ирКМ-7 статистически значимо не отличается у детей первого и второго полугодий жизни на естественном и на искусственном вскармливании, то есть его уровень не изменяется на протяжении всего первого года жизни.

У детей на естественном вскармливании через 3 ч после кормления отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение ирКМ-7 человека только в первые 3 мес жизни (с  $208 \pm 23$  до  $296 \pm 56$  фмоль/мл). По-видимому, это связано с повышенной проницаемостью кишечного барьера в этом возрасте. У детей на искусственном вскармливании через 3 ч после кормления ирКМ-7 быка статистически значимо ( $p < 0,05$ ) возрастает как в первые 3 мес жизни (с  $67 \pm 19$  до  $146 \pm 34$  фмоль/мл), так и во втором полугодии жизни (с  $90 \pm 14$  до  $160 \pm 29$  фмоль/мл). Очевидно, это связано с относительно большим содержанием белка в молочной смеси, получаемой детьми второго полугодия жизни.

Нами впервые обнаружена взаимосвязь между уровнем психомоторного развития детей и содержанием ирКМ-7 человека и быка в плазме крови. При естественном вскармливании в группе детей с нормальным психо-

моторным развитие среднее значение ирКМ-7 человека составило  $235 \pm 22$  фмоль/мл, у детей группы риска и с задержкой темпов психомоторного развития ирКМ-7 человека в плазме крови уровень был статистически значимо ниже ( $p = 0,03$ ) и составил  $125 \pm 34$  фмоль/мл. У детей при искусственном вскармливании выявлена противоположная закономерность. Так, дети с показателями психомоторного развития, соответствующими возрастной норме, имели уровень ирКМ-7 быка  $62 \pm 10$  фмоль/мл. В группе детей с задержкой темпов психомоторного развития ирКМ-7 быка был значительно выше –  $113 \pm 20$  фмоль/мл ( $p = 0,02$ ). Аналогичная ситуация выявлена при изучении взаимосвязи между состоянием мышечного тонуса и ирКМ-7 человека и быка. Физиологический мышечный тонус у детей на естественном вскармливании соответствовал самым высоким значениям ирКМ-7 человека в плазме крови ( $p < 0,05$ ), и, напротив, у детей на искусственном – самым низким значениям ирКМ-7 быка. Обнаруженный разнонаправленный биологический эффект  $\beta$ -КМ-7, видимо, связан с видоспецифичностью указанных пептидов. Вероятно, для гармоничного развития ребенка важно поступление в организм регуляторных пептидов именно из женского молока.

Таким образом, функциональное состояние эндогенной опиоидной системы в некоторой степени определяется характером вскармливания ребенка, а опиоидные пептиды, попадающие в организм с молочным питанием, опосредовано через эндогенную опиоидную систему, могут оказывать влияние на уровень психомоторного развития ребенка.

#### Информация об авторах:

Корнеева Екатерина Викторовна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детской гастроэнтерологии и интраскопии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 105077, Москва, ул. 13-я Парковая, 15/48  
Телефон: (495) 465-4653

Курасова Оксана Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детской гастроэнтерологии и интраскопии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 105077, Москва, ул. 13-я Парковая, 15/48  
Телефон: (495) 465-4653

Кост Наталия Всеволодовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Научного центра психического здоровья РАМН

Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 2, к. 2  
Телефон: (495) 952-9090

Соколов Олег Юрьевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии Научного центра психического здоровья РАМН

Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 2, к. 2  
Телефон: (495) 952-9090

Габаева Марина Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии Научного центра психического здоровья РАМН

Адрес: 113152, Москва, Загородное шоссе, 2, к. 2  
Телефон: (495) 952-9090

Верещагина Татьяна Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детской гастроэнтерологии и интраскопии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 105077, Москва, ул. 13-я Парковая, 15/48  
Телефон: (495) 465-4653