

# Врожденные метаболические заболевания и всасывание (натрийзависимое) нутриентов в кишечнике: существует ли между ними связь

Метельский С.Т.

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Наследственные метаболические заболевания подразделяются на нарушения углеводного метаболизма, аминокислотного метаболизма, метаболизма органических кислот и болезни накопления в лизосомах. В последнее десятилетие описано десятки новых наследственных нарушений метаболизма, выходящих за пределы указанных четырех категорий. Мы сравнили список соединений, метаболизм которых при наследственных метаболических заболеваниях нарушается, с перечнем нутриентов, транспортирующихся через слизистую тонкой кишки ион-зависимым образом. Из нашего анализа вытекает вполне определенный вывод: метаболические нарушения (и соответствующие заболевания) и малабсорбция, а именно, нарушения ион-зависимого (натрий-зависимого) всасывания нутриентов взаимосвязаны. Мы можем предположить, что выполняется следующий принцип: каждому нарушению транспорта (в частности, ион-зависимого) нутриента через слизистую оболочку тонкого кишечника должно соответствовать свое метаболическое заболевание. В соответствии с данным предположением мы можем ожидать в ближайшее время диагностики метаболических заболеваний, связанных с нарушением метаболизма и всасывания желчных и короткоцепочечных жирных кислот, флаваноидных глюкозидов, гипоксантина и т.д.

**Ключевые слова:** наследственные метаболические заболевания, натрийзависимое всасывание, тонкий кишечник

## Введение

Метаболическое заболевание это любое заболевание или нарушение, которое дезорганизует нормальный метаболизм — процесс превращения пищи в энергию на клеточном уровне. В этом процессе задействованы тысячи ферментов, участвующие в многочисленных взаимно независимых метаболических путях. Метаболические заболевания воздействуют на способность клеток осуществлять некоторые критические биохимические реакции, включающие в себя процессинг или транспорт белков (аминокислот), углеводов (сахара и крахмал) или липидов (жирные кислоты). Метаболические заболевания, как правило, являются наследственными, хотя люди подверженные ими могут в течение дней, месяцев и даже многих лет могут выглядеть вполне здоровыми.

## Нарушения метаболизма и ферментопатии

Причину изменения концентрации какого-либо вещества в организме за пределы нормы можно описывать с точки зрения двух взаимодополняющих точек зрения — нарушения метаболизма и ферментопатии. Изменение концентрации какого-либо вещества в организме, выходящее за пределы нормы, принято объяснять чрезвычайно общим термином «нарушения метаболизма». С целью уточнить и локализовать нарушения метаболизма сейчас используют термин *энзимо-* или *ферментопатия*. Ферментопатия (лат. *fermentopathia*; фермент + др.-греч. *πάθος* — страдание, болезнь; син. энзимопатия) — общее название болезней или патологических состояний, развивающихся вследствие отсутствия или нарушения активности каких-либо ферментов. Многие заболевания проявляются, как крайняя форма ферментопатии, когда недостаточность активности определённых ферментов или их отсутствие в условиях пищевой, химической или физической нагрузки приводят к формированию патологического процесса. Недостаточная концентрация или переизбыток

какого-либо вещества в организме обычно обсуждается в свете ферментопатии преобразующих ферментов в каскаде его превращений, и редко когда при этом обсуждается роль возможного нарушения всасывания соответствующего нутриента. Из-за чего концентрация соответствующего вещества в организме может быть понижена, несмотря на нормальное функционирование всей дальнейшей биохимической цепочки.

Конечно, граница между двумя приведенными способами описания нарушений весьма иллюзорна, но можно условно считать, при первом подходе для нас является главным, метаболизм какого *вещества* нарушен. При втором подходе мы делаем акцент на том, почему он нарушен, какой *фермент* или *ферменты* к этому причастны.

В качестве примера упомянем алиментарные энзимопатии — патологические состояния, обусловленные стойкими нарушениями активности ферментов в связи с характером питания. Алиментарные энзимопатии могут быть обусловлены длительным дефицитом белка в питании (например, при квашиоркоре), нарушением биосинтеза коферментов при витаминной недостаточности, угнетением синтеза металлоферментов при низком содержании в рационе соответствующих минеральных веществ. Кроме того, они могут возникать при несбалансированном питании, в целом. К развитию алиментарных энзимопатий может приводить также нарушение поступления пищевых веществ из желудочно-кишечного тракта в кровь при длительных поносах, атрофии или поражении слизистой оболочки кишечника и др. К алиментарным энзимопатиям относят и так называемые токсические энзимопатии, связанные с угнетением активности или биосинтеза отдельных ферментов различными естественными компонентами пищевых продуктов (ингибиторы протеолитических ферментов, антивитамины и др.) или содержащимися в них чужеродными веществами (например, пестицидами).

Конечно, клинические проявления приобретенных энзимопатий зависят от вида фермента, функция которого нарушена и характеризуется нарушениями того или иного вида обмена веществ. Ниже мы рассмотрим некоторые примеры нарушений.

### Врожденные нарушения метаболизма

Существует условное разделение всех метаболических нарушений на 13 подклассов. Рассмотреть все подклассы данных нарушений в короткой статье нереально. Поэтому мы решили ограничиться лишь наследственными врожденными нарушениями метаболизма. Предположения, которым мы приходим, рассматривая довольно ограниченный класс нарушений метаболизма, конечно, нужно будет подтвердить или опровергнуть на более широком числе подклассов. Мы надеемся, что наши выводы при этом не пострадают.

Традиционно *наследственные заболевания подразделяются на нарушения углеводного метаболизма, аминокислотного метаболизма, метаболизма органических кислот и болезни накопления в лизосомах*. Однако в последнее десятилетие описано сотни новых наследственных нарушений метаболизма, выходящих за пределы указанных четырех категорий.

### Углеводы

#### 1. Нарушения углеводного метаболизма

Продемонстрируем сложности классификации и анализа болезней метаболизма на примере *болезни накопления гликогена* (гликогенозис или декстринозис) являющейся результатом дефектов процессов синтеза или расщепления гликогена в мышцах, печени, в клетках других типов («*glycogen storage disease*» at *Dorland's Medical Dictionary*).

Гликоген — полисахарид, образованный остатками глюкозы; основной запасной углевод человека и животных. Гликоген (также иногда называемый животным крахмалом, несмотря на неточность этого термина) является основной формой хранения глюкозы в животных клетках. Откладывается в виде гранул в цитоплазме во многих типах клеток (главным образом печени и мышц). Гликоген образует энергетический резерв, который может быть быстро мобилизован при необходимости восполнить внезапный недостаток глюкозы.

Болезнь может быть генетически детерминированной или приобретенной. Удивительно, но в эту группу входит 11 различных заболеваний со следующими ферментопатиями (табл. 1). Например, в животноводстве данное заболевание вызывается интоксикацией растительным алкалоидом кастаноспермином (Stegelmeyer, Molyneux, Elbein, James, 1995).

### Гликемия

*Гликемия* (от др.-греч. γλυκός — «сладкий» и αἷμα — «кровь»), норма 3,3—5,5 ммоль/л. Содержание глюкозы в крови — основной биохимический показатель состояния углеводного обмена. Это — одна из самых важных управляемых переменных у живых организмов (гомеостаз). Термин был предложен французским физиологом Клодом Бернаром (1813—1878). Считается, содержание глюкозы в крови отражает, в основном, баланс поступления глюкозы из кишечника, а также ее катаболизма и выведения из организма, а суточный вклад, например, глюконеогенеза составляет всего 10—20% от общего содержания глюкозы в организме (Sokoloff, Fitzgerald, 1977).

*Глюконеогенез* — процесс образования в печени и отчасти в корковом веществе почек молекул глюкозы из молекул других органических соединений, например, свободных аминокислот, молочной кислоты, глицерина. При гликогенолизе накопленный гликоген печени и скелетных мышц преобразуется в глюкозу путём нескольких каскадов метаболических реакций

Избыток глюкозы преобразовывается в гликоген или в триглицериды для аккумуляции энергии. Глюкоза — самый важный источник метаболической энергии для большинства клеток, особенно для некоторых клеток (например, нейроны и эритроциты), которые почти полностью зависят от содержания глюкозы. Концентрация глюкозы в крови человека менее 3 ммоль/л или более чем 30 ммоль/л могут привести к бессознательному состоянию, судорогам и коме.

В регулирование метаболизма глюкозы вовлечены несколько гормонов, таких, как инсулин, глюкагон (выделяемый поджелудочной железой), адреналин (секретируемый надпочечниками), глюкокортикоиды и стероидные гормоны (секретируемые гонадами и надпочечниками).

Хроническая *гипергликемия*, которая персистирует независимо от состояния больного, чаще всего бывает в слу-

Таблица 1

Ферментопатии метаболизма гликогена и соответствующее заболевание

Фермент	Заболевание, нарушение
Глюкоза-6-фосфатаза	Болезнь фон Гирке
Кислая мальтаза	Болезнь Помпе
Гидролаза точек ветвления гликогена	Болезни Кори или Форбса
Фермент ветвления гликогена	Болезнь Андерсена
Гликоген фосфорилаза мышц	Болезнь МакАрдла
Гликоген фосфорилаза печени	Болезнь Херса
Фосфофруктокиназа мышц	Болезнь Таруи
Киназа фосфорилазы	—
Транспортер глюкозы GLUT2	Синдром Фанкони—Бикель
Альдолаза А	Дефицит альдолазы эритроцитов
β-Энолаза	—
Гликоген синтаза	—

чае сахарного диабета, и фактически является основной характеристикой этого заболевания.

Острый эпизод гипергликемии без видимой причины может показывать на манифестацию сахарного диабета или предрасположению к нему. Эта форма гипергликемии вызвана недостаточным уровнем инсулина. Низкий уровень инсулина ингибирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны, благодаря чему уровень свободного сахара в крови повышается.

Обычно диагноз *сахарный диабет* ставят на основе классических симптомов — гипергликемии, полиурии, полидипсии, полифагии, ощущения сухости во рту.

Механизм развития *гипогликемии* может значительно отличаться в зависимости от его этиологии. К числу патологических гипогликемий может быть отнесена алиментарная — при длительном голодании или недостаточном поступлении углеводов с пищей.

#### *Галактоземия*

Галактоземия — возникает при нарушении обмена галактозы, обусловленном наследственным дефектом одного из трех ферментов, включающим галактозу в метаболизм глюкозы. Галактоземия, вызванная недостаточностью галактозо-1- фосфатуридилтрансферазы, наиболее хорошо изучена. Это заболевание проявляется очень рано и особенно опасно для детей, так как основным источником углеводов для них служит материнское молоко, содержащее лактозу. Лабораторные исследования при этом выявляют галактоземию, галактозурию, галактозо-1-фосфатемию, тенденцию к гипогликемии.

#### **Недостаточность дисахаридаз**

Дисахаридазы локализованы в щеточной каемке клеток слизистой тонкого кишечника и участвуют в расщеплении дисахаридов на моносахариды, что является необходимым условием их всасывания. Дисахаридазы подразделяются на  $\alpha$ -гликозидазы (изомальтаза, сахараза, мальтаза) и  $\beta$ -гликозидазы (лактаза,  $\beta$ -галактозидаза).

К этой группе нарушений относится отсутствие активности *сахаразы* и *изомальтазы*. Субстраты двух указанных дисахаридаз не расщепляются и не могут быть утилизированы. Они осмотически активны, связывают воду в просвете кишечника и вызывают диарею после пероральной нагрузки дисахаридами. Кроме того, после такой нагрузки в крови не удается обнаружить повышение гликемии в интервале 30—90 мин, как это отмечается у здоровых людей.

#### *Непереносимость лактозы*

Лактоза — молочный сахар, важнейший дисахарид молока млекопитающих. В коровьем молоке содержится до 5% лактозы, в женском молоке — до 8%. Лактаза расщепляет  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между галактозой и глюкозой в молекуле лактозы. Этот фермент по химической природе является гликопротеином. Лактаза, как и другие гликозидазные ферменты, связана со щеточной каемкой и распределена неравномерно по всему тонкому кишечнику. Активность лактазы колеблется в зависимости от возраста. Так, у плода она особенно повышена в поздние сроки беременности и сохраняется на высоком уровне до 5—7-летнего возраста. Затем активность фермента снижается, составляя у взрослых 10% от уровня активности, характерного для детей.

Считается, непереносимость лактозы обусловлена дефектом лактазы и проявляется так же, как и вышеперечисленные состояния.

Недостаточность лактазы вторичного характера — временная, приобретенная форма. Может быть следствием кишечных заболеваний — колитов, гастритов. Кроме того, временный дефицит лактазы может быть следствием операций на ЖКТ.

#### **Аминокислоты**

*1. Врожденные нарушения метаболизма аминокислот и метаболические нарушения, ухудшающие синтез и деградацию аминокислот*

*Аспартил глюкозаминурия* — достаточно редкое аутосомальное рецессивное лизосомное нарушение накопления обусловленное понижением активности гликозил аспарагиназы. В норме этот фермент, находящийся в лизосомах, расщепляет длинные цепи сахаров — олигосахаридов, образуя моносахариды.

При данном нарушении наблюдаются: тяжёлое отставание в умственном развитии, одутловатые щёки, грубые черты лица, широкий нос, толстая шея, эмоциональная лабильность, миоклонические судороги, кардиомиопатия, сколиоз, диарея, макроорхидия, ангиокератома.

*Тирозинемия* — заболевание, связанное с дефицитом активности фумарилацетоацетат гидроксилазы. «Виновный» ген локализован на 15-й хромосоме 15q23-q25. Мутации приводят к нарушению катаболизма тирозина с повреждением печени, почек, периферических нервов. Первым пораженным органом является печень, в течение первых месяцев жизни отмечаются начальные проявления печеночной дисфункции. Возрастное увеличение тирозина и метионина в сыворотке вызывают появление «капустного» запаха от больных.

*Триметиламинурия* (синдром рыбного запаха) — редкое заболевание, при котором от тела пациента исходит неприятный запах, напоминающий запах рыбы, иногда гниющей рыбы.

Заболевание обусловлено накоплением триметиламина в организме пациента. Это вещество, выделяясь с потом, мочой и выдыхаемым воздухом, и создает неприятный запах. Это обстоятельство обусловлено дефицитом флавиносодержащей монооксигеназы 3, расщепляющей триметиламин.

Такой запах, часто не ощущаемый самим пациентом, но ощущаемый окружающими, приводит к психологическим проблемам, трудностям в общении, в учёбе, работе, карьере, приводя к депрессии, агрессивности и социальной изоляции.

Диетарными предшественниками триметиламина являются холин, карнитин, лецитин, повышение содержания которых в потребляемой пище может приводить к превышению возможностей ферментной системы и тем самым повышению уровня неметаболизированного триметиламина.

*Орнитин-карбамоилтрансферазы (орнитин транскарбамоилаза) дефицит.* Орнитин — аминокислота, играет важную роль в биосинтезе мочевины, при этом недостаток активности транскарбамоилазы приводит к тому, что азот не может больше удаляться из организма и накапливается в крови в виде аммония.

При отщеплении от молекулы диаминавалериановой кислоты оксида углерода при гниении трупов образуется пугресцин — одна из нескольких составляющих так называемого трупного яда.

Орнитин транскарбамоилаза — фермент, катализирующий реакцию между карбамоил фосфатом и орнитином образуя цитруллин и фосфат.

*Карбамоилфосфат синтетаза I дефицит* — фермент цикла мочевины (суммарное уравнение реакций  $2\text{NH}_3 + \text{CO}_2 + 3\text{ATP} + \text{аспарагиновая кислота} + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{мочевина} + \text{фумарат} + 2\text{ADP} + 2\text{P}_i + \text{AMF} + \text{FF}_i$ ), активируется N-ацетилглутаматом, недостаточность этого фермента приводит к гипераммониемии. Передается это заболевание по аутосомно-рецессивному типу наследования, при этом аммоний накапливается в крови. Образующийся в организме при катаболизме белков аммоний после достижения некоторой концентрации выше предельной становится токсичным, при этом в первую очередь страдает нервная система. Клиническая картина недостаточности карбамоилфосфат синтетазы I развёртывается при рождении (летальная форма) или позже (более мягкое течение): гипотрофия; рвота, боли в животе, мышечная слабость, угнетение функций ЦНС (в том числе атаксия, судорожные припадки, гипераммониемическая кома), отставание в развитии, возможен респираторный дистресс синдром. Лабораторно: гипераммониемия, низкое содержание в плазме крови цитруллина, аргинина, азота мочевины; в моче — оротовой кислоты.

*Гистидинемия* обусловлена дефектом гистидазы, катализирующей первую реакцию в цепи превращений гистидина в N-5-формилтетрагидрофолиевую кислоту. Заболевание диагностируется к концу первого года жизни или позднее: дефект речи, связанный с нарушением слуховой памяти, в части случаев — снижение интеллекта. Для постановки диагноза необходимо выявить гистидинурию и количественно определить гистидин в крови: норма — 4—10 мг/л, у больных — от 20 до 270 мг/л.

*Цитруллинемия.* Цитруллин является продуктом реакции, в которой участвует орнитин транскарбамоилаза. Заболевание впервые описано недавно в 1962 г. Передается это заболевание по аутосомно-рецессивному типу наследования. Первичным биохимическим дефектом является недостаточность активности фермента, обеспечивающего превращение цитруллина и аспарагиновой кислоты в аргининянтарную кислоту. Данный фермент находится в печени, в почках и в меньшей степени в ткани головного мозга и клетках кожи.

Течение цитруллинемии (появление цитруллина в крови) может варьировать от бессимптомного до крайне тяжелого с летальным исходом в первый месяц жизни ребенка.

*Гипераргининемия.* Редкое аутосомно-рецессивное нарушение цикла мочевины. Вызывается дефицитом печеночного фермента аргиназы. Аргинин накапливается в крови и цереброспинальной жидкости, может сопровождаться периодической гипераммониемией. Болезнь возникает в младенчестве или в раннем детстве. Клинические проявления включают судороги, микроцефалию, прогрессирующие психические нарушения, гипотонию, атаксию, спастическая диплегию, и тетрапарез.

*Гипергомоцистеинемия.* Гомоцистеин — это аминокислота. Он является гомологом аминокислоты цистеина и

отличается на одну метиленовую группу ( $-\text{CH}_2-$ ). Гомоцистен синтезируется из метионина. Нарушение, характеризующееся аномально высокой концентрацией гомоцистеина в крови. Биохимический механизм следующий: дефицит витаминов B6 (пиридоксин), B9 (фолиевая кислота) или B12 может привести к увеличению уровня гомоцистеина. Прием указанных витаминов или триметилглицина (бетанин) приводит к снижению концентрации гомоцистеина в крови. Данное нарушение увеличивает риск других заболеваний артерий и вен.

*Гиперлизинемия.* Группа наследственных метаболических нарушений, имеющих общую черту — увеличенное содержание лизина в сыворотке, что обусловлено дефицитом двух ферментов:  $\alpha$ -аминоадипик семиальдегид дигидрогеназа и сахаропин дегидрогеназа. Клинические проявления включают в себя умственную отсталость, рецидивирующие рвоты, гипотония, вялость, понос, задержка в развитии.

*Глициновая энцефалопатия* или некототическая гиперглицинемия — это редкое нарушение, передающееся по аутосомно-рецессивному типу наследования. Оно характеризуется аномально высокой концентрацией аминокислоты глицина во всех жидкостях и тканях организма. Термин *глициновая энцефалопатия* более точно описывает клинические симптомы заболевания.

*Гиперпролинемия* (пролинемия, пролинурия) возникает при условиях, когда аминокислота пролин катаболизируется не в полной мере ферментами пролиноксидазой или пирролин-5- карбоксилат дегидрогеназой, что приводит к накоплению в организме пролина. Содержание пролина в крови больных с гиперпролинемией I типа может превышать норму в 3—10 раз. Для таких людей характерны припадки, задержка умственного развития и другие неврологические проблемы.

## 2. Нарушения транспорта аминокислот

Нарушения метаболизма аминокислот довольно хорошо изучены. В данный момент мы даже можем выделить здесь отдельную стадию данного процесса — нарушение всасывания и реабсорбции аминокислот в почках.

*Цистинурия* — нарушение, передающееся по аутосомно-рецессивному типу наследования, характеризуется образованием цистиновых камней в почках, уретре и мочевом пузыре. Нарушение является следствием снижения реабсорбции цистина в проксимальных извитых канальцах, что приводит к излишней концентрации этой аминокислоты в моче. В случае, если моча имеет нейтральную или кислую реакцию цистин высаждается в виде кристаллов или камней в указанных отделах мочевыводящей системы. Считается, что нарушение обусловлено недостаточностью транспорта и метаболизма аминокислот.

*Аминоацидурия дикарбоновых кислот, болезнь Хартнупа* (E. Hartnup) — наследственная болезнь, обусловленная нарушением всасывания триптофана в кишечнике и его реабсорбции в почечных канальцах; проявляется мозжечковой атаксией, пеллагроподобными изменениями кожи, аминоацидурией, повышенным содержанием в моче индикана и индольных соединений; наследуется по рецессивному типу. Проявляется снижением всасывания неполярных аминокислот, в основном триптофана, который в итоге преобразуется в серотонин, мелатонин и ниацин. Болезнь Хартнупа — это нарушение транспорта неполярных аминокислот в кишечнике и почках, в противном

случае, когда указанные органы функционируют нормально и последствия заболевания сказываются на мозге и коже. Симптомы могут проявиться в младенчестве, а могут проявиться и позже. Приступам обязательно предшествует период неадекватного питания, после чего они могут проявиться в результате действия солнечного света, высокой температуры, некоторых лекарственных веществ, эмоционального или физического стресса. С возрастом приступы ослабевают. Приступы наблюдаются спорадически и обусловлены дефицитом ниацинамида.

### *Фенилкетонурия*

Основное количество фенилаланина (Фен) расходуется по двум путям — включается в синтезирующиеся белки или превращается в тирозин (Тир). Превращение Фен в Тир прежде всего необходимо для удаления избытка Фен, так как его высокие концентрации токсичны для клеток. Эта реакция катализируется фенилаланингидроксилазой, коферментом которой является тетрагидробиоптерин. Реакция необратима и в ее процессе тетрагидробиоптерин окисляется в дигидробиоптерин. Регенерация последнего происходит при участии дигидробиоптеринредуктазы с использованием НАДФН<sup>+</sup> + Н<sup>+</sup>.

*Нарушения накопления аминокислот* — глутаровая ацидемия типа 2 — нарушение, передающееся по аутосомно-рецессивному типу наследования, характеризуется дефектами организма использовать белки и жиры в качестве источников энергии. Неполностью расщепленные белки и жиры могут накапливаться в организме, приводя к опасности ацидоза. Данное нарушение часто проявляется уже в раннем детстве в виде внезапного метаболического кризиса, при котором ацидоз и гипогликемия вызывают слабость изменения поведения и рвоту. При этом могут наблюдаться увеличение печени, сердечная недостаточность и характерный запах, напоминающий запах потных ног. У некоторых младенцев с глутаровой ацидезией 2 типа имеют некоторые врожденные дефекты, например, поликистоз почек.

Нарушения метаболизма аминокислот относятся к весьма распространенным видам врожденных дефектов метаболизма, хотя они и не всегда угрожают жизни больного. Сюда входят и ряд состояний, сопровождающихся нарушениями умственного развития — из приблизительно 40 описанных врожденных дефектов, имеющих такие клинические проявления, 24 относятся к дефектам метаболизма аминокислот. Большинство из этих состояний можно более или менее успешно купировать при своевременном проведении правильного комплекса лечебных мероприятий. Поэтому на практике очень большое внимание уделяют диагностике таких метаболических дефектов.

### **Нарушения метаболизма органических кислот**

*Органические ацидемии* или ацидурии употребляют для обозначения разнообразной группы заболеваний характеризующейся экскрецией неаминных органических кислот с мочой. Органические ацидемии во многом имеют сходную клинику. Многие органические ацидемии результат дисфункции определенной ступени на пути катаболизма аминокислоты, обычно это снижение активности фермента работающего на этом участке пути. Патофизиология является результатом накопления предшественников,

либо дефицитом продуктов нарушенного метаболического пути. Накопленные предшественники, могут быть токсичны сами по себе, либо ядовитыми являются продукты их метаболизма. Патофизиология данных заболеваний заключается в токсичности малых молекул для мозга, печени, почек, поджелудочной железы, сетчатки, и других органов. Некоторые из этих молекул, такие, как метаболиты глутаровой кислоты, как предполагают, очень токсичны для нейронов.

Термин, объединяет группу метаболических нарушений аминокислот с разветвленной цепью. Существуют 4 основных типа органической ацидемии: метилмалоновая, пропионовая, изовалерьяновая, болезнь мочи кленового сиропа (см. ниже).

*Метилмалоновая ацидемия* или метилмалоновая ацидурия. Метилмалоновая кислота является структурным изомером сукциновой кислоты. В норме обе они легко взаимопревращаются в свои CoA-формы при помощи фермента метилмалонил-CoA-карбонилмутазы, для нормальной активности которой, необходима коферментная форма витамина В<sub>12</sub> — аденозилкобаламин. При дефиците витамина В<sub>12</sub> увеличивается экскреция с мочой метилмалоновой кислоты. Последняя в норме является производной пропионовой кислоты и, следовательно, продуктом катаболизма изолейцина, метионина, треонина и валина. Метилмалоновая ацидемия — это аутосомное рецессивное метаболическое нарушение. Если болезнь не диагностировать или не лечить, то она может привести к смерти.

*Болезнь мочи кленового сиропа* (болезнь кленового сиропа). Наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первичный биохимический дефект заключается в отсутствии или резком снижении активности ферментной системы, обеспечивающей окислительное декарбоксилирование трёх аминокислот — лейцина, изолейцина и валина. В результате в организме накапливаются эти аминокислоты и их предшественники. Наиболее патогенно накопление лейцина. Получила название из-за своеобразного запаха мочи больных, в которой обнаруживается присутствие аминокислот с разветвлённой цепью.

*Гомоцистинурия* (гомоцистин + греч. uron моча) наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена метионина вследствие недостаточности L-серин дегидрогеназы с накоплением в тканях гомоцистина; клинически проявляется нарушениями формирования скелета, поражениями глаз, частым тромбозом и эмболией артерий и вен и т.д.; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

*Пропионовая ацидемия* (пропионовая ацидурия, кетотическая глицинемия) — это нарушение, передающееся по аутосомно-рецессивному типу наследования. У больных наблюдается дефицит активности пропионил КоА карбоксилазы. Незаменимые аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин, а также жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода до завершения полного процесса превращаются в пропионил-КоА, накапливающийся в организме. Пропионил-КоА вместо того, чтобы превратиться в метилмалонил-КоА, превращается в пропионовую кислоту, которая накапливается в кровеносном русле. Это, в свою очередь, приводит к накоплению опасных кислот и токсинов, способных повредить некоторые органы.

## Другие нарушения метаболизма

**Болезни лизосомального накопления** — группа наследственных метаболических нарушений, в основе которых лежат дефекты функции лизосом (Winchester, Vellodi, Young, 2000). То есть данное заболевание проявляется в результате неправильного функционирования в клетке особой органеллы — лизосомы. Является следствием недостаточности фермента необходимого для метаболизма липидов, гликопротеинов (сахаросодержащих белков) или так называемых мукополисахаридов.

Лизосомы считаются клеточным центром переработки нежелательных материалов в соединении, которые клетка может усвоить. Лизосомы выполняют эту работу за счет специальных ферментов. Лизосомальные нарушения запускаются, когда активность некоторых ферментов мала или вообще отсутствует. Если это случается, такие вещества накапливаются в клетке. Другими словами при не точной работе лизосом избыток продуктов предназначенных для катаболизма и переработки накапливается внутри клеток. Отличительной чертой таких заболеваний является аномально накопление некоторых молекул в лизосомах. Кроме того, описаны:

*Среднепочечной ацил-КоА дегидрогеназы дефицит* является примером *нарушений окисления жирных кислот и митохондриального метаболизма*. Указанный фермент окисляет жирные кислоты средней длины — 6—12 атомов углерода. Окисление жирных кислот происходит в митохондриях. Для того, чтобы пересечь митохондриальную мембрану жирные кислоты в цитоплазме связываются с аминокислотой карнитином.

*Острая интермиттирующая порфирия* является примером *нарушения метаболизма порфиринов*. Это редкое аутосомально-доминантное метаболическое нарушение влияющее на образование гема, кислород-связывающей протетической группы гемоглобина. Характеризуется дефицитом фермента порфобилиноген дезаминазы.

*Синдром Леша — Наяна* является примером *нарушения пуринового пиримидинового метаболизма*. Это редкое наследственное нарушение, обусловленное дефицитом фермента гипоксантин- гуанин фосфорибозилтрансферазы, участвующего в метаболизме пуринов. Диагностируется по возрастанию уровня креатинина в моче.

*Врожденная гиперплазия надпочечников* является примером *нарушения стероидного метаболизма*. Термин объединяет несколько аутосомальных рецессивных заболеваний, обусловленных дефицитом ферментов катализирующих превращение холестерина в кортизол. Возможно, это нарушение лежит в основе болезни Аддисона.

*Синдром Кернса — Сайре* или *окулокраниосоматическая болезнь* является примером *нарушения митохондриальной функции*. Это малоизученная болезнь является разновидностью митохондриальной миопатии.

*Синдром Целвегера* является примером *нарушения пероксисомальной функции* и объединяет группу генетически гетерогенных состояний. К клиническим проявлениям синдрома Целвегера могут приводить мутации в генах специальных белков-пероксинов 1, 2, 3, 5, 6 и 12. Все варианты данного заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При морфологическом изучении биоптатов печени больных выявляется характерный морфологический признак — резкое снижение или полное отсутствие пероксисом в печени. Заболевание характеризуется повышением концентрации очень длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови.

*Дефицит биотинидазы* — это аутосомно-рецессивное метаболическое расстройство, при котором биотин, не может быть выделен из белков (содержащихся в продуктах питания) в процессе пищеварения или во время метаболизма белка в клетке. Наличие таких нарушений приводит к недостаточности биотина в организме.

Биотин — это витамин В7, который химически связан с белками (большинство других водорастворимых витаминов слабо связаны с белками). Без деятельности биотинидазы, витамин биотин не может быть выделен из пищи и, следовательно, не может быть использован организмом. Биотин, является важным питательным водорастворимым веществом, которое участвует в метаболизме жиров, углеводов и белков. Дефицит биотина может привести к психическим расстройствам, нарушениям координации, возникновению трудностей при обучении, иногда с человеком могут случаться приступы судорог. С помощью различных добавок биотина, можно облегчить, а иногда и вовсе ликвидировать все выше перечисленные симптомы.

Симптомы заболевания вызваны невозможностью повторного использования биотина при метаболических процессах, который необходим для роста клеток, производства жирных кислот и метаболизма жиров и аминокислот. Обычно заболевание не прогрессирует, однако, если не лечить имеющиеся симптомы, то в дальнейшем это может привести к коме и смерти больного. Проблемы, возникающие в раннем возрасте, остаются на том же уровне и в старости, конечно при условии, проведение ежедневного лечения.

*Алкаптонурия* — наследственное заболевание, обусловленное выпадением функций оксидазы гомогентизиновой кислоты и характеризующееся расстройством обмена тирозина и экскрецией с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты. В нормальных условиях гомогентизиновая кислота — промежуточный продукт распада тирозина и фенилаланина — переводится малеилацетоуксусную кислоту, из которой в конечном счёте образуются фумаровая и ацетоуксусная кислоты, вступающие в другие биохимические циклы. Из-за дефекта фермента этот процесс тормозится, и остающаяся в избытке гомогентизиновая кислота превращается полифенолоксидазой в хиноновый полифенол (алкаптон или бензохинон ацетат), который и выводится почками. Не полностью экскретируемый мочой алкаптон откладывается в хрящевой и другой соединительной ткани, обуславливая их потемнение и повышенную хрупкость. Чаще всего вперёд появляется пигментация склер и ушных хрящей.

После довольно быстрого анализа рассмотренных нами различных (в основном наследственных) метаболических нарушений мы можем составить таблицу.

Конечно, приведенный в табл. 2 список неполный, мы не смогли рассмотреть здесь все типы метаболических нарушений, но некоторые заключения уже можно сделать сейчас.

Мы впервые обратили внимание на то, что практически все метаболиты кроме (холестерина, кортизола, пуринов, гемма гемоглобина, триметиламина), обмен которых оказался нарушен, всасываются через слизистую оболочку ион-зависимым (в основном натрий-зависимым) образом.

Поэтому мы полагаем, что при расширении списка метаболических заболеваний в список метаболитов, ко-

нечно, добавятся другие типы молекул, обмен которых был нарушен в связи или вследствие выявленного метаболического нарушения. Но уже вполне понятно, что при таких нарушениях оказывается затронут натрий-зависимый транспорт моносахаридов и аминокислот через слизистую тонкого кишечника.

Целесообразно сравнить перечень соединений, чей метаболизм страдает в результате метаболических нарушений (табл. 2) с перечнем нутриентов, транспортирующихся через слизистую ион-зависимым образом (табл. 3, Metelsky, 2011).

Мы полагаем, что из нашего рассмотрения (ср. табл. 2 и 3) вытекает вполне определенный вывод — метаболические нарушения (и соответственно заболевания) и нарушения ион-зависимого (натрий-зависимого) всасывания нутриентов взаимосвязаны.

Как известно, существуют незаменимые и заменимые аминокислоты. Было бы не удивительно диагностировать метаболические нарушения, обусловленные незаменимыми аминокислотами. Важно, что обнаружены заболевания связанные с нарушениями метаболизма практически

всех аминокислот (табл. 2). Если наше предположение верно, то должны быть метаболические нарушения не только для сахаров и аминокислот, но и для других веществ, транспортирующихся через мембрану щеточной каймы энтероцитов натрий-зависимым образом. Действительно, сравнивая табл. 2 и 3, можно видеть, что бетаин и карнитин транспортируются сопряжено с натрием и им соответствуют следующие заболевания: дефицит биотинидазы и алкаптонурия.

Выявленная связь между широким классом веществ, всасывающихся натрий-зависимым образом, и врожденными заболеваниями удивительна и не вполне понятно, как она может осуществляться. Возможно, генетические нарушения приводят к нарушению полноценно работающих соответствующих транспортных ферментов. В принципе, возможен и другой гипотетический вариант — нарушения всасывания (например, химическим или другим агентом) нарушает работу генетического аппарата. В качестве примера мы можем привести известный случай, когда активность гена, синтезирующего транспортер глюкозы, активируется самим нутриентом глюкозой.

Таблица 2

**Выявленное нарушение обмена метаболита (прямое или косвенное) при метаболическом заболевании**

Метаболит, обмен которого нарушен (ферментопатия)	Нарушение или заболевание, синдром
Глюкоза	Гликемия, сахарный диабет, аспартил глюкозаминурия
Галактоза	Галактоземия
Мальтоза (кислая мальтаза), глюкозный транспортер GLUT2 (фермент, расщепляющий дисахарид)	Болезнь накопления гликогена
Сахароза	Непереносимость сахарозы
Лактоза	Непереносимость лактозы
Тирозин	Тирозинемия
Триметиламин (его диетические предшественники — холин, карнитин, лецитин)	Триметиламинурия
Триптофан	Болезнь Хартнупа, аминокислотурия
Биотин — витамин В7 (биотинидаза)	Дефицит биотинидазы
Орнитин (орнитин транскарбамоилаза)	Орнитин карбамоилтрансферазы (орнитин транскарбамоилазы) дефицит
Цитруллин	Цитруллинемия
Цитруллин, аргинин	Карбамоилфосфат синтетазы 1 дефицит
Аргинин	Аргининемия
Гомоцистеин (участвуют цистеин, пиридоксин — В6, фолиевая кислота — В9 и В12), превращения метионина	Гомоцистеинемия
Лизин	Лизинемия
Глицин	Глициновая энцефалопатия
Гистидин (гистидаза)	Гистидинемия
Пролин	Пролинемия
Цистин (алифатическая серосодержащая аминокислота)	Цистинурия
Лейцин, валин, изолейцин	Метилмалоновый ацидоз, болезнь кленового сиропа, пропионовая ацидемия
Тирозин, фенилаланин, карнитин	Алкаптонурия, среднепочечной ацил-КоА дегидрогеназы дефицит
Тирозин (тирозидаза). Дефицит меланина	Альбинизм
Фенилаланин	Фенилкетонурия
Гем гемоглобина	Острая интермиттирующая порфирия
Пурины	Синдром Леша — Найана
Холестерин, кортизол	Врожденная гиперплазия надпочечников
?	Синдром Кернса — Сейра
Жирные кислоты с очень длинной цепью	Синдром Целльвегера

**Список молекул, транспортирующихся через слизистую оболочку тонкой кишки  
ион-зависимым (в основном натрий-зависимым) образом**

Соединение	Механизм транспорта	Зависимость от Na <sup>+</sup>	Локализация — апикальная (или базолатеральная)
<b>Моносахариды</b>			
Глюкоза, галактоза	SGLT1	+	+
Фруктоза	GLUT5	—	+
Глюкоза, галактоза, фруктоза	GLUT2	—	+?
<b>Дисахариды</b>			
Сахароза	Ферментативно-транспортный ансамбль?	+	+
Мальтоза	SGLT1 (in rats)	+	+
Лактоза	Ферментативно-транспортный ансамбль?	+	+
<b>Аминокислоты</b>			
Нейтральные и катионные, β-Аланин	<i>B<sup>0,+</sup></i>	+	+
Нейтральные аминокислоты	<i>B<sup>0</sup></i>	+	+
Аргинин, лизин, пирролизин, цистин	<i>B<sup>0,+</sup></i>	—	+
Иминокислоты	<i>IMINO</i>	+	+
Нейтральные аминокислоты кроме пролина	<i>L</i>	—	+
Пролин, глицин, аланин, ГАМК, β-Аланин	<i>PAT (Imino acid)</i>	—	+
Фенилаланин, метионин	<i>PHE</i>	+	+
Фенилаланин, тирозин, триптофан	<i>T</i>	—	+
Глутаминовая кислота, аспартат	<i>X<sup>-</sup><sub>A,G</sub></i>	+	+
Лизин, цистеин, основные аминокислоты	<i>X<sup>-</sup><sub>A,G</sub></i>	+	+
Лизин, аргинин, глутамин, гистидин, метионин, лейцин	<i>Y<sup>+</sup>L</i>	+	Базолатеральная
Нейтральные аминокислоты, цистеин	<i>L</i>	—	+
Коротко цепочечные полярные аминокислоты (аланин, глицин, пролин, серин, цистеин, глутамин, аспарагин, гистидин, метионин)	<i>A</i>	+	Базолатеральная, +
Аланин, цистеин, серин, треонин	<i>ASC</i>	+	Базолатеральная
Глутаминовая кислота, гистидин, аспарагиновая кислота	<i>N</i>	+ —	Базолатеральная, апикальная
<b>Пептиды</b>			
Ди- и трипептиды	PEPT1	—	Базолатеральная, апикальная
Ди- и трипептиды	Мембранное пищеварение (аминопептидазы) + транспортер аминокислот	+	+
<b>Другие соединения</b>			
Вода	SGLT1, диффузия, аквапорины	+ —	+, околклеточная, базолатеральная?
Неорганический фосфат	Котранспортер фосфата (NaPi type IIb)	+	+
Железо	DCT1	— (H <sup>+</sup> )	+
Флаваноидные глюкозиды	SGLT1	+	+
Гипоксантин (нуклеоснования)	Специальный транспортер	+	+
Желчные кислоты	SLC10A2 — ASBT	+	+
Нуклеозиды (тимидин, гуанозин)	Транспортер N1	+	+
Креатин	CT1, Увлечение с потоком, Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> /транспортер креатина	+ —	+
Иодид	NIS ?	+	+
L-карнитин	OCTN2	+	+



Таблица 3 (окончание)

Соединение	Механизм транспорта	Зависимость от Na <sup>+</sup>	Локализация — апикулярная (или базолатеральная)
<b>Жирные кислоты</b>			
>8 С (2- моноглицериды, фосфолипиды, холестерин)	Мицеллы (эндоцитоз?)	—	Базолатеральная, апикулярная
<8 С (жирные кислоты)	Диффузия, сопряженный транспортер?	+ ?	Парацеллюлярный, трансцеллюлярный
<b>Витамины</b>			
В1 (тиамин)	Транспортеры тиамина-1 и -2 (THTR-1 and 2)	— (H <sup>+</sup> )	+
Витамин С (аскорбиновая кислота)	Котранспортеры витамина С, SVCT1 and SVCT2	+	Базолатеральная, апикулярная
Витамин С (дегидроаскорбиновая кислота)	SGLT1	+	+
Биотин	SMVT	+	+
В <sub>12</sub> (кобаламин)	Рецепторно опосредованный эндоцитоз + облегченная диффузия	—	Базолатеральная, апикулярная
Жирорастворимые витамины (А, D, Е, К)	Вместе с продуктами липолиза	—	+

Мы можем предположить, что любое нарушение ион-зависимых механизмов всасывания будет коррелировать с каким-то пока не описанным метаболическим нарушением. Например, неохваченными оказались нарушения ион-зависимого транспорта через слизистую короткоцепочечных жирных кислот. Мы можем предположить, что в будущем такие метаболические нарушения будут действительно открыты.

Кроме того, как видно из табл. 3, нарушения трансэпителиального транспорта могут быть локализованы как на апикулярной, так и на базолатеральной мембране энтероцитов кишки.

Является ли важным то обстоятельство, почему концентрация в крови данного нутриента уменьшилась за счет транспортеров в апикулярной мембране или за счет транспортеров в базолатеральной мембране. Окажется ли метаболическое заболевание в обоих случаях одним и тем же или нет. Мы можем предположить, что выполняется следующий принцип: каждому нарушению транспорта (в частности, ион-зависимого) нутриента через слизистую оболочку тонкого кишечника должно соответствовать свое метаболическое заболевание. В соответствии с данным предположением мы можем ожидать в ближайшее время диагностики метаболических заболеваний, связанных с нарушением метаболизма и всасывания желчных и короткоцепочечных жирных кислот, флаваноидных глюкозидов, гипоксантина и т.д.

#### Как можно проверить данную гипотезу?

При вышеописанных общих подходах от нас ускользает момент, когда собственно, на какой стадии попадания вещества из внешней среды во внутреннюю среду организма начались изменения — пищеварение, всасывание, печеночные превращения.

Если, действительно, при развитии метаболических нарушений важным этапом является нарушения всасывания, то это можно было бы проверить, проанализировав данные по малабсорбции.

#### Малабсорбция

Синдром малабсорбции это нарушение возможностей кишечника адекватно транспортировать нутриенты из просвета в кровяное русло. Термин *малабсорбция* применим как для какого-то нутриента, так и для целого класса, например, углеводы, жиры, микронутриенты.

Малабсорбция наблюдается, когда в тонкой кишке нарушается транспорт расщепленных продуктов пищи (нутриентов) из просвета в лимфатические сосуды и вены брыжейки, процесса, после которого они распределяются по всему телу.

В первую очередь, диагноз *малабсорбция* ставится на основании анамнеза, медосмотра, рентгеноскопических исследований ЖКТ, анализа содержимого стула при определенном рационе питания. Для диагностики нарушений также берут биопсию тонкой кишки.

*Важно отметить, что какие-либо специфические тесты на малабсорбцию отсутствуют.* Как и во многих медицинских случаях при обследовании руководствуются симптомами и к малабсорбции ведет ряд различных обстоятельств и каждый из них необходимо анализировать специальным образом. Были предложены многие тесты, некоторые из них, например, исследование функции поджелудочной железы достаточно сложны, и широко не используются. Напротив, нагрузочные тесты легко доступны, весьма чувствительны, специфичны и позволяют выявить причину заболевания. Мы полагаем, для обнаружения системных эффектов недостатка нутриентов, обусловленных малабсорбцией, необходима разработка новых более тонких и мощных тестов.

Мы хотим привлечь внимание к тому факту, что почти все разобранные нами примеры представляют собой нарушения метаболизма и ферментопатии основных питательных веществ или нутриентов, всасывающиеся в тонкой кишке натрий — зависимым образом.

Итак, термин *малабсорбция* применим к любым веществам, способным всасываться из просвета. Список можно не приводить. Такого списка, в отличие от списка малабсорбции (табл. 2) концентрации которых существенно

изменились в результате заболевания, нам обнаружить не удалось или он не существует.

Неприятным моментом является также, то обстоятельство, что, как указывалось выше, специфические тесты на малабсорбцию до сих пор отсутствовали. Обычно, диагноз нарушенного кишечного всасывания легко заподозрить, если длительно имеет место частый разжиженный стул с высоким содержанием жиров в кале и практически не поддающийся лечению традиционными средствами. Соотнести малабсорбцию и список нутриентов, всасывающихся в тонкой кишке, пока не удалось.

Таким образом, экскурс в малабсорбцию нам мало помог. На сегодня малабсорбция это скорее обобщенное понятие, целиком основанное на косвенных признаках. При констатации малабсорбции практически никогда не указывается, дефект транспорта какого (или каких) вещества наблюдается при данном нарушении. Нельзя даже сказать, какой именно механизм транспорта вещества пострадал при данном метаболическом нарушении — известно, что транспорт нутриентов через слизистую многократно дублирован (табл. 3). Например, глицин может транспортироваться через апикальную мембрану энтероцитов кишки с помощью трех различных механизмов. Какой из этих механизмов вовлечен в данное метаболическое нарушение, неизвестно.

В последнее время появился метод, который, по крайней мере, хоть частично может позволить найти ответы на указанные вопросы.

#### **Электрофизиологический метод тестирования натрий-зависимого всасывания нутриентов в тонкой кишке (метод тока короткого замыкания)**

Активный или вторично энергизованный сопряженный с натрием транспорт водорастворимых веществ в живых организмах широко распространен. Это наиболее высокоспецифичный и наиболее быстрый процесс транспорта питательных веществ и других соединений через щеточную кайму энтероцитов; его скорость зависит от концентрации переносимого нутриента с насыщением. Источником энергии для него является электрохимический градиент  $\text{Na}^+$  (или других тонов) через щеточную кайму клетки. Натрий-зависимым образом транспортируются многие нутриенты — большой класс разнородных веществ, поступающих в живые организмы из внешней среды, в частности, глюкоза.

Для изучения таких процессов на человеке пригодны биоптаты кишки. В единичных случаях биоптаты залуковичного отдела тонкой кишки человека сразу без обработки формалином исследуются на биохимию; при этом исследуемый кусочек ткани слизистой оболочки рассматривается как аморфный катализатор биохимических реакций. При таком подходе упускается из виду тот факт, что биоптат ЖКТ обладает векторными свойствами, т.е. способен весьма эффективно переносить нутриенты от мукозной стороны к серозной, а функция мембранного пищеварения локализована исключительно на мукозной поверхности. Сейчас, по-видимому, наступило время, когда необработанный формалином биопсийный материал должен исследоваться с точки зрения, присущих ему в организме, векторных транспортных свойств, например, сопряженного транспорта натрия и нутриентов.

Две стороны сопряженного транспорта натрия и глюкозы (влияние натрия на транспорт глюкозы и влияние глюкозы на транспорт натрия) могут изучаться совершенно разными и мало связанными между собой методами:

1) так, можно измерять влияние добавления натрия на всасывание нутриента (глюкозы, например) биохимическими методами,

2) можно измерять влияние добавления глюкозы на транспорт натрия через эпителий электрофизиологическими методами (например, методом тока короткого замыкания).

Оба метода дают эквивалентные результаты, но второй метод проще и позволяет регистрировать сопряженный транспорт глюкозы в режиме реального времени и в этом смысле является уникальным.

В настоящее время опубликовано всего лишь несколько десятков работ, выполненных с помощью метода тока короткого замыкания и посвященных изучению транспортных процессов и всасывания на биоптатах больных. Дело это для патофизиологов и гастроэнтерологов новое, им, несомненно, нужно привыкнуть к терминологии в этой области знания, понять границы возможностей метода. Следует признать, что пока обе стороны — клиницисты (гастроэнтерологи) и экспериментаторы (биофизики, физиологи, патофизиологи) только нащупывают взаимные контакты.

С 1987 г. существует метод, позволяющий электрофизиологическим методом изучать спектр и кинетические константы  $\text{Na}^+$ -зависимого транспорта нутриентов через эпителий кишечника в экспериментах на животных. С 2003 г. этот метод применяется и в клинике (биоптаты залуковичного отдела тонкой кишки) (Metelsky, 2011). Знание механизмов всасывания позволяет трактовать впервые определенные спектры и кинетические параметры  $\text{Na}^+$ -зависимого всасывания нутриентов у отдельных индивидуумов и в группах больных в терминах молекулярных механизмов.

Впервые метод тока короткого замыкания на биоптатах человека был применен в 1995 г. (Schulzke, Schulzke, Fromm, Riecken, 1995).

Величины ответов тока короткого замыкания на добавление нутриентов в раствор, омывающий слизистую оболочку (мукозу), используют, как принято до сих пор, в качестве меры скорости  $\text{Na}^+$ -зависимого всасывания нутриентов (Kroesen, Stockmann, Ransco et al., 2002; Green, Bunett, Kulkarni-Narla et al., 2000; Metelsky, 2011).

Действительно, наличие ответов тока короткого замыкания на нутриенты свидетельствует о том, что они всасываются через слизистую человека кишечника  $\text{Na}^+$ -зависимым образом (Alexander, Carey, 2002; Green, Bunett, Kulkarni-Narla et al., 2000; Kroesen, Stockmann, Ransco et al., 2002). Оказалось, величина ответа тока короткого замыкания характеризует скорость всасывания нутриента (Metelsky, 2011).

При этом учитывается, что биоптат кишки обладает векторными свойствами, т.е. способен переносить нутриенты от мукозной стороны к серозной, а функция мембранного пищеварения локализована исключительно на мукозной поверхности. Сейчас, по-видимому, наступило время, когда необработанный формалином биопсийный материал должен исследоваться с точки зрения, присущих ему в организме, векторных транспортных свойств.

Представленные ниже примеры свидетельствуют о потенциальной перспективности данного подхода.

*Случай отсутствия влияния незаменимой аминокислоты на ток короткого замыкания*

Впервые выявлена больная, у которой отсутствует влияние *незаменимой* аминокислоты на ток короткого замыкания, т.е. отсутствует  $\text{Na}^+$ -зависимое всасывание данной *незаменимой* аминокислоты. Известно, что незаменимые аминокислоты, к числу которых принадлежит лейцин, поступают в организм человека только экзогенным путем, всасываясь из тонкой кишки, в том числе и с помощью  $\text{Na}^+$ -зависимого механизма (табл. 3). Описан случай отсутствия признаков  $\text{Na}^+$ -зависимого всасывания незаменимой аминокислоты лейцина у больной, страдающей поливалентной аллергией, депрессией и булимией (Metelsky, 2011).

Больная Г., 44 года (рост 169 см, масса тела 84 кг), находилась на обследовании в клинике с целью выяснения возможной связи поливалентной аллергии на многие медикаменты и пищевые продукты с патологией органов пищеварения. При осмотре психиатром у нее установлена невротическая депрессия с расстройствами сна, ипохондрическим и булимическим синдромами. Проведены общеклинические и инструментальные исследования, дуоденоскопия с биопсией. Натрий-зависимое всасывание нутриентов в биоптате определяли по ответам тока короткого замыкания на добавление изучаемых нутриентов в мукозный раствор.

Скорость  $\text{Na}^+$ -зависимого всасывания мальтозы у нее оказалась равной 2,5, сахарозы — 3,0, лактозы — 1,3, глюкозы — 2,8, аланина — 1,5, глицина — 1,0, глицил-глицина — 0,5, и лейцина — 0 мкА/см<sup>2</sup>. Содержание всех аминокислот в плазме в норме, а лейцина — на нижней границе нормы.

Сниженная концентрация лейцина в плазме описана при голодании, квашиорке, остром голодании, гиперинсулинизме, ее наблюдали после обширных оперативных вмешательств на брюшной полости, при хорее Хантингтона, печеночной энцефалопатии и ожоговой болезни (4-й день) (Энциклопедия клинических лабораторных тестов, 1997). Причина нарушения активного всасывания лейцина у данной больной не установлена. Можно полагать связь селективной малабсорбции этой аминокислоты с имеющимися аллергическими и психологическими нарушениями. Таким образом, впервые обнаружено отсутствие  $\text{Na}^+$ -зависимого всасывания *незаменимой* аминокислоты лейцина.

*Использование метода тока короткого замыкания при ишемических заболеваниях органов пищеварения (у лиц старшей возрастной группы)*

Как упоминалось выше, старение сопровождается изменением функций ЖКТ, в частности всасывания и мембранного пищеварения [Валенкевич, Уголев, 1984]. Однако данные литературы по влиянию старения и часто сопровождающего его синдрома абдоминальной ишемии у человека на всасывание нутриентов все же недостаточны и противоречивы.

Впервые удалось наблюдать ситуацию (Metelsky, 2011), когда ответы на 10 мМ глюкозы значительно ниже ответов на 5 мМ мальтозы ( $p < 0,05$ ), обычно они приблизительно равны. У лиц старшей возрастной группы обнаружено недостаточное всасывание ( $\text{Na}^+$ -зависимым образом) амино-

кислот глицина и аланина, что позволяет подвести аналитическую (лабораторную) базу под назначение таким больным глицина; возможно, следует рассмотреть вопрос о целесообразности назначения таким больным и аланина.

*Поведение ответов тока короткого замыкания на лактозу и сахарозу при старении*

Большинство взрослых людей (за исключением жителей Северной Европы и скандинавов) не могут вследствие возникающего с возрастом дефицита лактазы переваривать молоко. Этот фермент в большом количестве имеется у новорожденных, однако у детей старше 6 лет его количество резко снижается. В некоторых случаях дефицит фермента встречается с рождения. Люди с дефицитом лактазы страдают приступами осмотической диареи, возникающей после приема молока, и должны находиться на строгой безмолочной диете.

Встречаются нарушения пищеварения/всасывания, связанные наследственным дефицитом фермента сахаразы — изомальтазы или отсутствием переносчиков глюкозы — галактозы. Неинвазивная диагностика всех этих состояний до сих пор осуществлялась только лишь с помощью пероральной пробы толерантности сахаров (глюкозы, лактозы, сахарозы), когда через 5, 10, 15, 30, 45, и 60 мин после приема 10—15%-ного раствора этих сахаров измеряют концентрацию глюкозы в крови. Если она не увеличивается, как минимум, на 25 мг/дл, то это достоверно свидетельствует о недостаточности ферментов или белков-переносчиков. Недостаточность лактазы можно установить также методом ферментативного анализа биоптата слизисто тонкого кишечника, полученного с помощью эндоскопии, считающимся в настоящее время «золотым стандартом» диагностики. Указанные патологические состояния приводят к нарушению переваривания и всасывания углеводов. Что приводит к избыточному накоплению в полости ЖКТ моно- или дисахаридов, которые тянут за собой по осмотическому градиенту воду, что в конечном итоге вызывает осмотическую диарею.

Снижение активности лактазы в слизистой с возрастом является фактором риска развития остеопороза вследствие недополучения ежедневной нормы пищевых веществ или влияния переваренной лактозы на всасывание кальция. В то же время потребление сахарозы (сахара) с возрастом, по-видимому, не должно снижаться. Было изучено влияние возраста на всасывание лактозы и сахарозы (контроль) у больных.

Группа больных (28 человек, возраст 17—80 лет) с синдромом абдоминальной ишемии, хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, синдромом раздраженного кишечника (Metelsky, 2011). На биоптатах слизистой оболочки залуковичного отдела тощей кишки регистрировали величину (А) ответов тока короткого замыкания (ТКЗ) на сахарозу, у половины больных регистрировали ответы ТКЗ на лактозу, обусловленные в основном транспортом  $\text{Na}^+$ .

В соответствии с литературными данными о снижении активности лактазы в кишечнике с возрастом активность ферментов (Metelsky, 2011), обуславливающих ответ ТКЗ на добавление лактозы, уменьшается. При этом величина ответов ТКЗ на сахарозу не снижается и даже имеет тенденцию к увеличению.

Полученные данные о снижении с возрастом всасывания лактозы, по-видимому, объясняют феномен появления у пожилых людей непереносимости молока.

## Заключение

В последние десятилетия методы диагностики заболеваний настолько усовершенствовались, что нам постоянно в последнее время приходится знакомиться с новыми названиями метаболических болезней, разобраться с причинами или последствиями которых весьма непросто. С другой стороны недавно появился метод, позволяющий в условиях клиники определять нарушения всасывания (натрий-зависимого) нутриентов через слизистую оболочку тонкой кишки и это обстоятельство несомненно окажет в дальнейшем влияние на наши представления о метаболических нарушениях в целом.

Приведенные результаты, позволяют наметить путь проверки высказанной гипотезы о наличии связи между процессами всасывания и метаболическими нарушениями. Действительно, из приведенных примеров следует, что возможно нами впервые объективно зарегистрирована лейцинемия, глицинемия и непереносимость молочного сахара — лактозы (Metelsky, 2011).

В случае диагностики лактазной недостаточности нам удалось выйти на принципиально новый способ ее определения, превосходящий по своим возможностям так называемый «золотой стандарт».

Все же следует отметить, что определение всасывания и мембранного пищеварения нутриентов у человека вообще и  $\text{Na}^+$ -зависимого всасывания, в частности, носит эпизодический характер и недостаточно разработано методически. Эти обстоятельства тормозят клиническую диагностику нарушений метаболизма и всасывания.

## Список литературы

1. Валенкевич Л.Н., Уголев А.М. Пищеварительная система человека при старении // Физиологический журнал. — 1984. — Т. 30, №1. — С. 45—53.
2. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. П./ р.Н. Тиш. — М.: Лабинформ, 1997. — С. 284—318.
3. Alexander A.N., Carey H.V. Insulin-like growth factor-I stimulates  $\text{Na}^+$ -dependent glutamine absorption in piglet enterocytes // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47(5). — P. 1129—1134.
4. Green B.T., Bunett N.W., Kulkarni-Narla F.A., Steinhoff M., Brown D.R. Intestinal Type 2 Proteinase-activated receptors: Expression in opioid-sensitive secretomotor neural circuit that mediate epithelial ion transport // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2000. — 295(1). — P. 410—416.
5. Kroesen A.J., Stockmann M., Ransco M., Schulzke J.D., Fromm M., Buhr H.J. Impairment of epithelial transport but not barrier function in idiopathic pouchitis after ulcerative colitis // Gut. — 2002. — 50(6). — P. 821—826.
6. Metelsky S. Transport phenomena and membrane digestion in small intestinal mucosa. An electrophysiological approach. — Pensoft, Sofia, 2011. — 298 p.
7. Sokoloff L, Fitzgerald G.G. Control of Eating Behavior / Wurtman R.J., Wurtman J.J. (eds). Nutrition and the Brain. — N.Y.: Raven Press, 1977. — 1. — P. 113.
8. Schulzke J.D., Schulzke I., Fromm M., Riecken E.O. Epithelial barrier and ion transport in celiac sprue: electrical measurements on intestinal aspiration biopsy specimens // Gut. — 1995. — 37(6). — P. 777—782.
9. Stegelmeier B.L., Molyneux R.J., Elbein A.D., James L.F. The lesions of locoweed (*Astragalus mollissimus*), swainsonine, and castanospermine in rats // Veterinary Pathology. — 1995. — 32 (3). — P. 289—298.
10. Winchester B., Vellodi A., Young E. The molecular basis of lysosomal storage diseases and their treatment // Biochem. Soc. Trans. — 2000. — 28 (2). — P. 150—154.

## *Inherent metabolic diseases and absorption (sodium dependent) of nutrients in the gut: is there a link between them*

Metelsky S.T.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia

*Inherited metabolic diseases are classified into disorders of carbohydrate metabolism, amino acid metabolism, metabolism of organic acids and lysosomal storage diseases. In the last decade, dozens of new hereditary metabolic disorders, beyond these 4 categories are described. We compared the list of compounds, metabolism of which in inherited metabolic diseases is broken, with the list of nutrients which are transported through the mucosa of the small intestine by ion-dependent manner. Our analysis follows a definite conclusion. Metabolic disorders (and related diseases) and malabsorption, namely, violations of the ion-dependent (sodium-dependent) absorption of nutrients are linked. We can assume that the following principle is fulfilled: each violation of nutrient transport (eg, ion-dependent) through intestinal mucosa must meet its metabolic disease. Under this assumption, we can expect that in the near future descriptions of new metabolic diseases associated with metabolic disorders and bile absorption and short-chain fatty acids, flavanoids glucosides, hypoxanthine, etc. will be appeared.*

**Key words:** inherited metabolic diseases, sodium depended absorption, small intestine