

Биохимия детского возраста. Особенности биологического окисления в онтогенезе

**ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии
Доц.Каминская Л.А**

2017-18



ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

- Живые организмы - термодинамически открытые системы
- Могут существовать только при условии **непрерывного** обмена энергией с окружающей средой.

Три этапа обмена веществ в организме

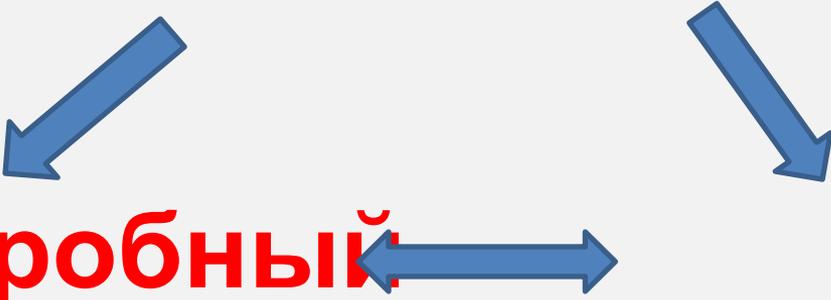
- - поступление веществ в организм**
- - метаболизм (трансформация и усвоение)**
- - выделение конечных продуктов обмена**

Пищевые продукты

- Углеводы
 - Липиды
 - Белки
 -
 -
 - **ВИТАМИНЫ**
 - **электролиты**
- переваривание,
усвоение
трансформация
-

Биологические реакции окисления субстратов

2 различных пути,
которые могут быть связаны друг с
другом (интегрированы)

- **анаэробный** ↔ **аэробный**
- 

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КИСЛОРОДА

1. Митохондриальное БО – синтез АТФ
- 2. Микросомальное БО -
 - * синтез биоактивных в-в организма
 - * обезвреживание эндогенных и экзогенных токсических в-в
 - * продукция активных форм кислорода
3. Теплопродукция
4. СРО (свободно-радикальное окисление)

УНИФИКАЦИЯ СУБСТРАТОВ БО

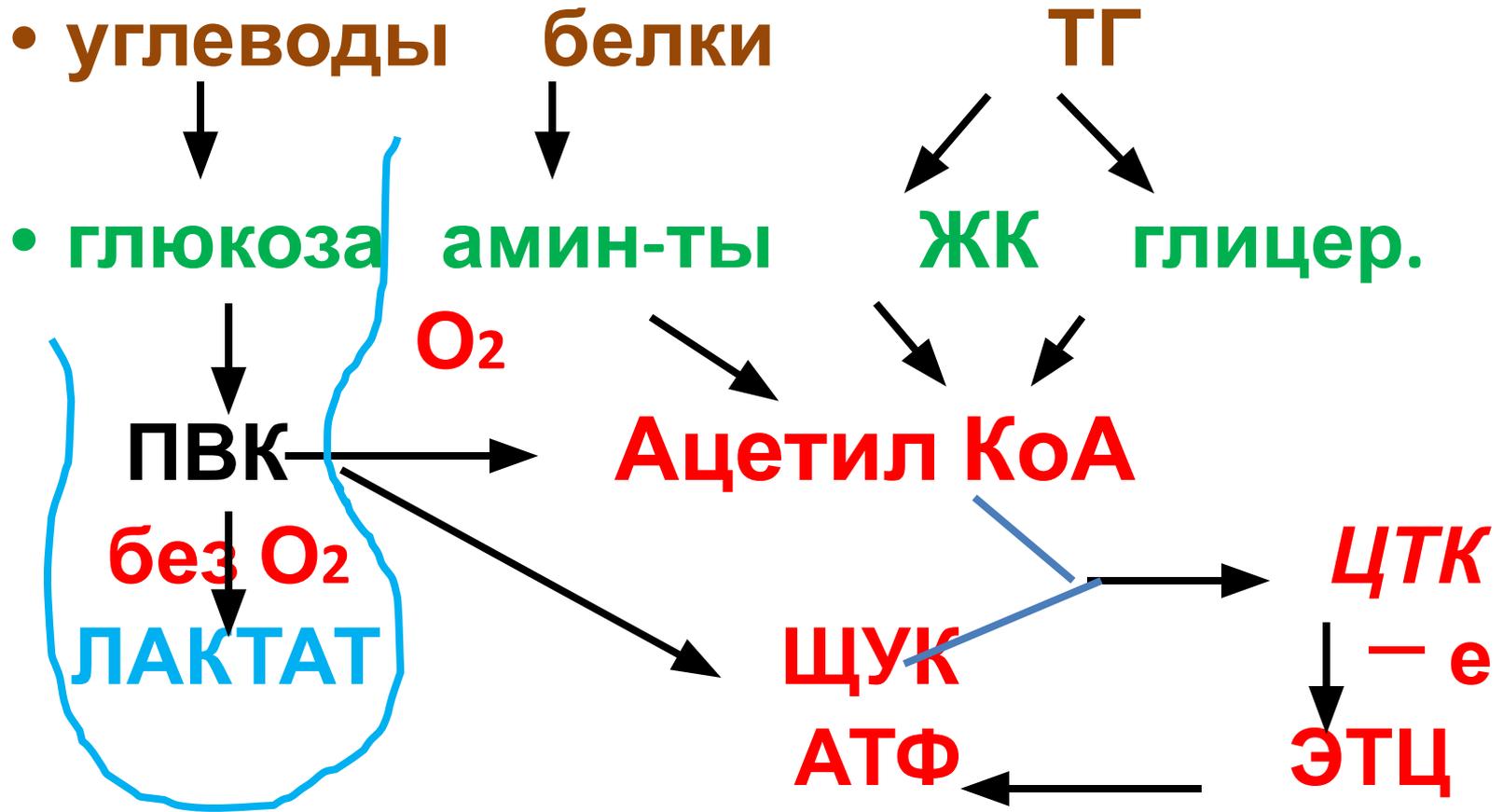
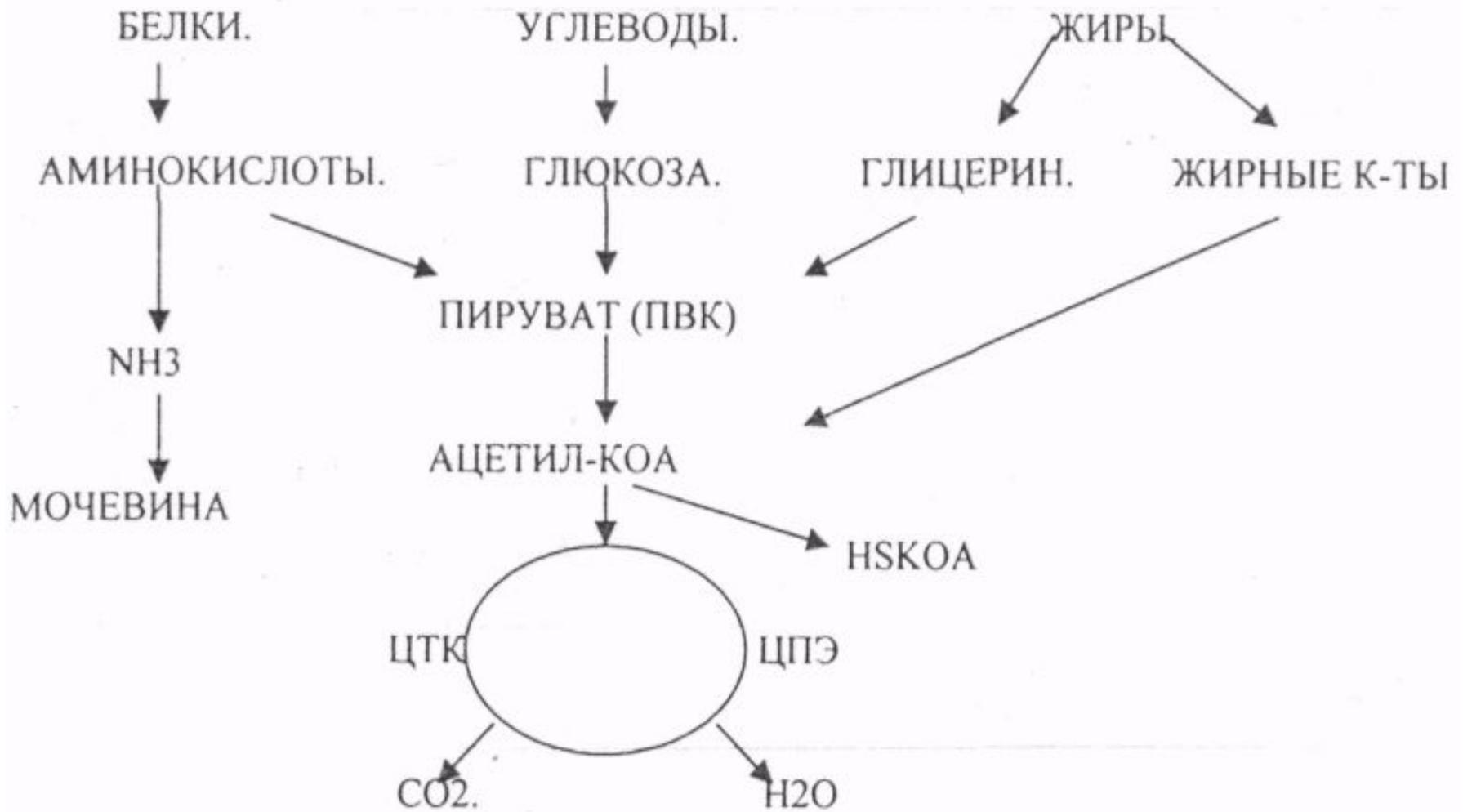
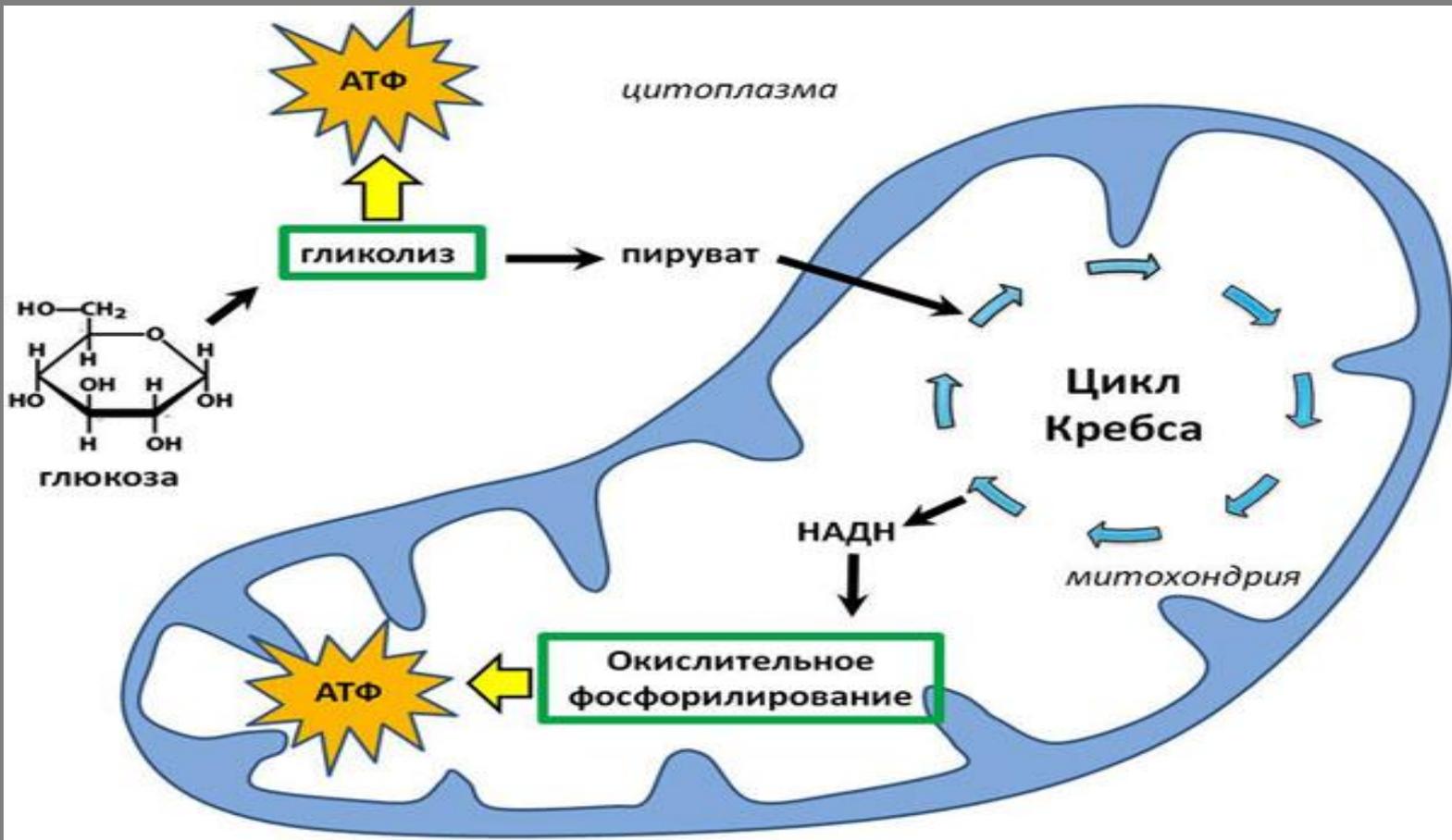


СХЕМА ПУТЕЙ КАТАБОЛИЗМА.







ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

1. ЭНЕРГОПРОДУКЦИЯ

Общие закономерности энергетических процессов у детей

- **1. Высокая потребность тканей в энергии.**
В расчете на 1 кг массы тела у ребенка первого и второго полугодия жизни расходуется соответственно в 3 и в 2,4 раза больше АТФ, чем у взрослого.
- **2. Своеобразие теплообмена у детей.**
Новорожденный имеет ограниченную способность регулировать теплоотдачу, которая при расчете на единицу массы тела может в 4 раза превышать теплоотдачу у взрослого.
- Вместе с тем новорожденный имеет значительную способность повышать теплопродукцию.

- **3. Переключение путей наработки энергии с эмбрионального типа на тип, характерный для взрослого человека**
- **4. Изменение субстратного обеспечения энергетических процессов**



Особенности энергопродукции в различных тканях организма

- **Различная насыщенность митохондриями.**
- **Больше всего** — в буром жире, печени и почках, **меньше всего** в костях и белом жире
- Мышцы не обладают высокой концентрацией митохондрий, но скелетные мышцы — самая массивная ткань организма (около 40 % от массы тела взрослого человека),
- Потребности мышечных клеток определяют интенсивность и направленность всех процессов энергетического обмена.
- И.А.Аршавский называл это «энергетическим правилом скелетных мышц».
- Нарушения клеточной энергетики приводят к полисистемным поражениям. В первую очередь страдают наиболее энергозависимые органы и ткани: **нервная , мышечная системы, эндокринные органы**

Динамика метаболических процессов в соответствии с периодами развития ребенка

Внутриутробный I - III триместры беременности

Перинатальный (от др.-греч. *peri* — около + лат. *natalis* — относящийся к рождению) — околородовой период; делится на:

- **антенатальный** (лат. *ante* — перед) — дородовой
- **интранатальный** (лат. *intra* — внутри) — непосредственно роды
- **постнатальный** (лат. *post* — после) — 7 дней (неделя) после родов

- **Грудной возраст**
- **Ранний детский возраст (до 3 лет)**
Дошкольный возраст (до 6 - 7 лет)
- **Пубертатный период**



В период эмбриогенеза

- высокая скорость формирования тканей, их рост и дифференцировка
- требует образования значительного количества пластического материала, синтеза функционально активных белков - ферментов. **Исключительная напряженность процессов роста обуславливает существование интенсивного энергетического метаболизма еще до рождения ребенка**

1. Плацентарное кровообращение →
2. **невысокое** поступление кислорода в организм плода →
- 3 **активно протекает анаэробный гликолиз**
, отличающийся *низкой продукцией АТФ* →
4. повышение энергообразования за счет повышенного потребления глюкозы трансплацентарно из крови матери → 5
компенсаторно в организме матери
формируется гипергликемия
(гестационный диабет)

Сразу после рождения

- Важная особенность – переключение на легочное дыхание и легочный путь снабжения организма кислородом.
- **Анаэробный путь обмена переключается на аэробный**
- Переходное состояние - в течение первых 3 дней жизни.
- Одновременно происходит замена характерного для внутриутробной жизни плода вид гемоглобина HbF на HbA.

- Прекращение поступления глюкозы через плаценту.
- Собственные запасы гликогена в печени незначительные. Гликоген – через 1 час после рождения содержание в печени снижается на 90% , через 12 час – следы. через 3-4 дня увеличивается и к концу неонатального периода достигает нормы взрослых.

- **Первые 3 месяца** после рождения интенсивность анаэробного гликолиза у детей наиболее высока и остается на протяжении первого года жизни на 30-35 % выше, чем у взрослых.

- Субстраты БО- липиды.
- Наиболее интенсивно процесс липолиза протекает на 3 - 4 день после рождения - соответствует периоду максимальной потери массы у новорожденных.
- Все ткани, кроме мозга и эритроцитов, потребляют Св. жирные кислоты. Содержание СвЖК снижается, но до 3-месячного возраста остается выше, чем у старших детей

- К 3-4-месячному возрасту перестройка внутриклеточного метаболизма:

параллельно

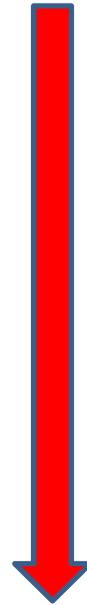
•  анаэробного гликолиза

-  увеличение потребления кислорода
 -  преобладание аэробного гликолиза над анаэробным
- энергетические потребности**
обеспечиваются высоким уровнем окислительного фосфорилирования (ЭТЦ)

- возможность тканям более экономично использовать глюкозу.

Изменение активности ЛДГ в онтогенезе

- Показатель Ед/л
- **Возрастная норма**
- До 1 мес. До 1536
- До 1 года До 960
- 1-14лет До 576
- Взрослые ниже 400



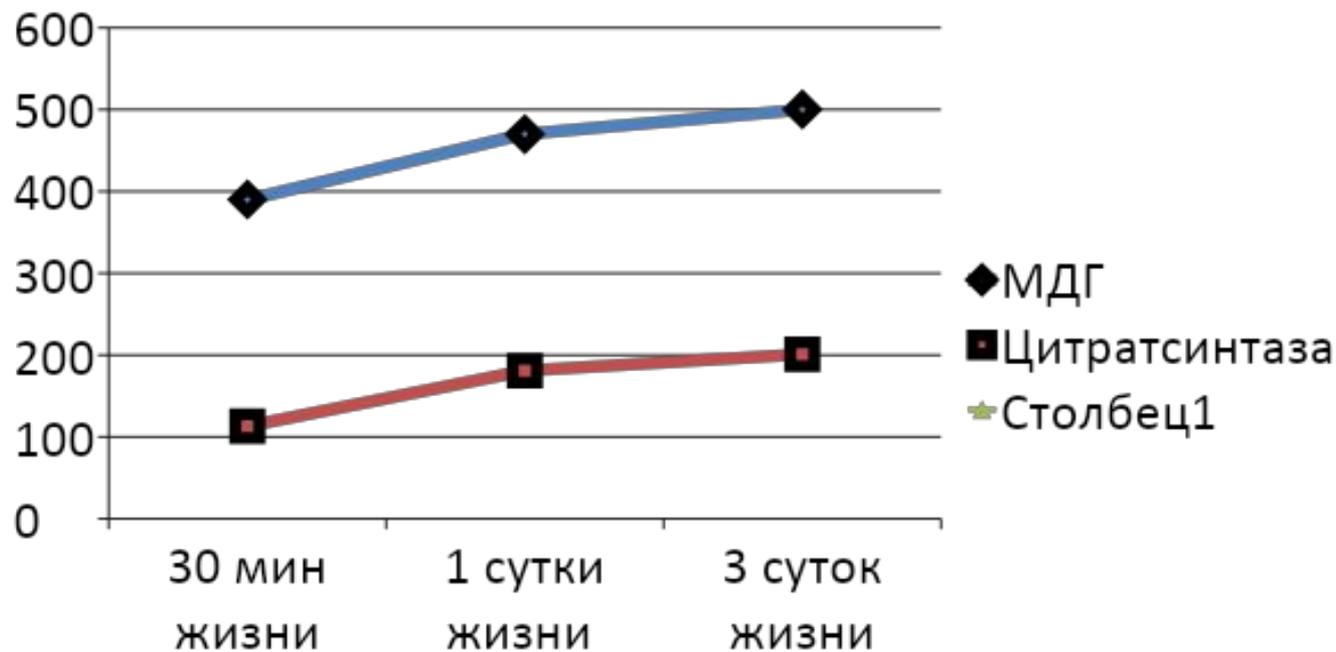
снижение

- Происходит в течение 2 недель активация ферментов глюконеогенеза (синтез глюкозы из аминокислот) Не зависит от гестационного возраста !
- Со второй недели жизни уровень глюкозы в крови постепенно повышается.
- Одновременно активируется ГЛИКОЛИЗ и ЛИПОЛИЗ

Субстраты энергетического обмена в крови

ммоль/л	Период детства				
	Новорожденности	грудной	преддошкольный	дошкольный	школьный
СвЖК	1,2—2,2	0,8—0,9	0,3—0,6	0,3—0,6	0,3—0,6
Лактат,	2,0—2,4	1,3—1,8	1,0—1,7	1,0—1,7	1,0—1,7
ПВК	0,17—0,32	0,06—0,11	0,05-0,09	0,05—0,09	0,05—0,09
цитрат	27-27	67-156	62-130	62-130	

Динамика изменения активности ферментов ЦТК (мкмоль/л/мин)



. Показатели активности некоторых митохондриальных ферментов у детей 3 – 5 дней жизни полученные в 2003 году

Название фермента	Нормы здоровых новорожденных (исследование 2003 года)	Нормы для детей первого года жизни
СДГ	$12,07 \pm 0,86$ м.е	$15,9 \pm 2,6$ у.е
ЛДГ	$12,08 \pm 1,03$ м.е	$13,5 \pm 3,5$ у.е

Изменение активности (у.е.) клеточных ферментов у недоношенных детей в динамике

Фермент	Нормы для доношенных новорожденных первой недели жизни	Нормы для доношенных детей первого года жизни	Недоношенные дети 7 день жизни	Недоношенные дети 14 день жизни	Недоношенные дети 21 день жизни
СДГ	12,07±0,86	15,9±2,6	9,3±0,83	7,5±0,95	10±1,3
ЛДГ	12,08±1,03	13,5±3,5	8,2±0,97	5,5±0,71	8,7±1,1

- Исследование уровня клеточной энергетики в неонатальный период представляется чрезвычайно важным.
- По уровню митохондриальных ферментов можно прогнозировать течение адаптационных процессов в периоде новорожденности и возможных их срывов.

ТЕРМОГЕНЕЗ

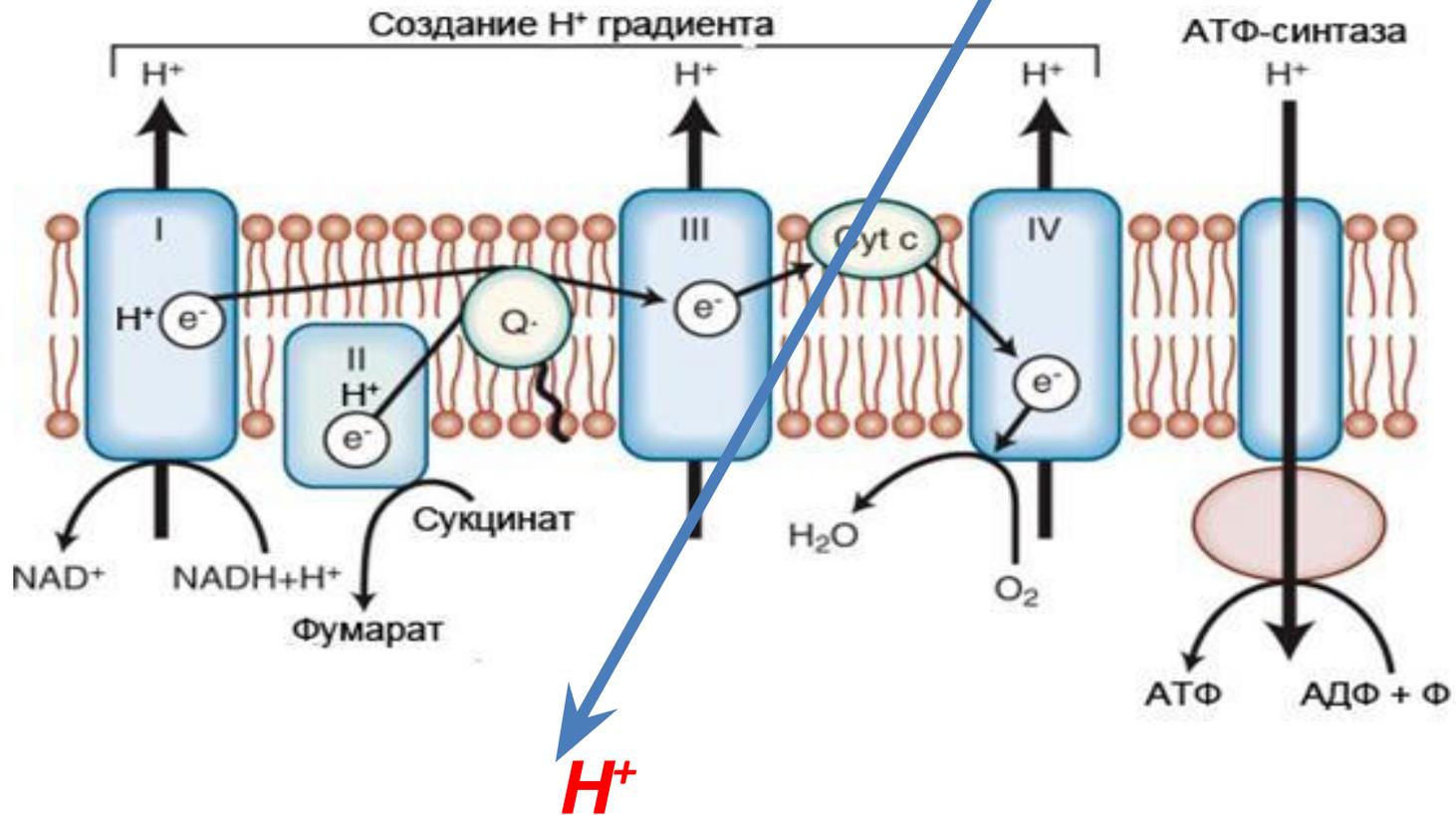


У РЕБЕНКА

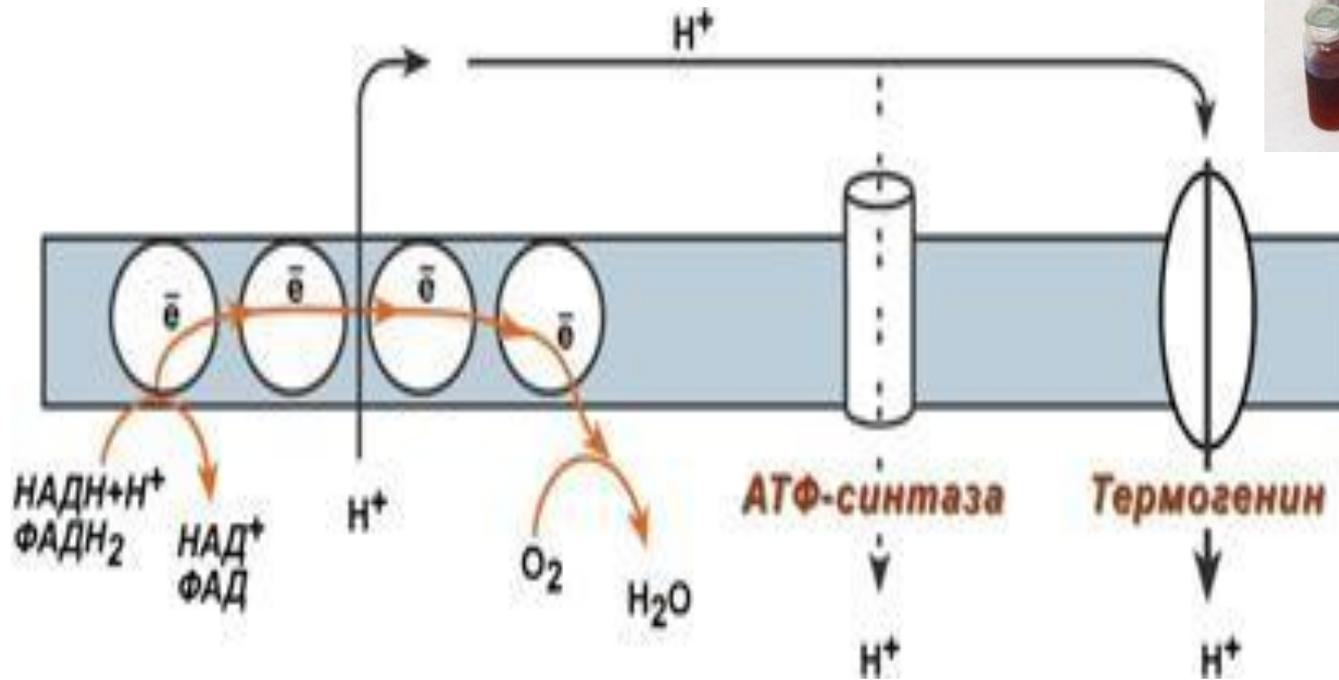
- у детей активируется «несократительный» термогенез, локализованный не в скелетных мышцах, а в буром жире
- В течение первого года жизни активность химической терморегуляции снижается. С возрастом основная масса бурого жира исчезает, но еще до 3-летнего возраста сохраняется реакция самой крупной части бурого жира — межлопаточной. У ребенка 5—6 мес. роль физической терморегуляции заметно возрастает.

ТЕРМОГЕНЕЗ У РЕБЕНКА

- **Белок термогенин H^+**



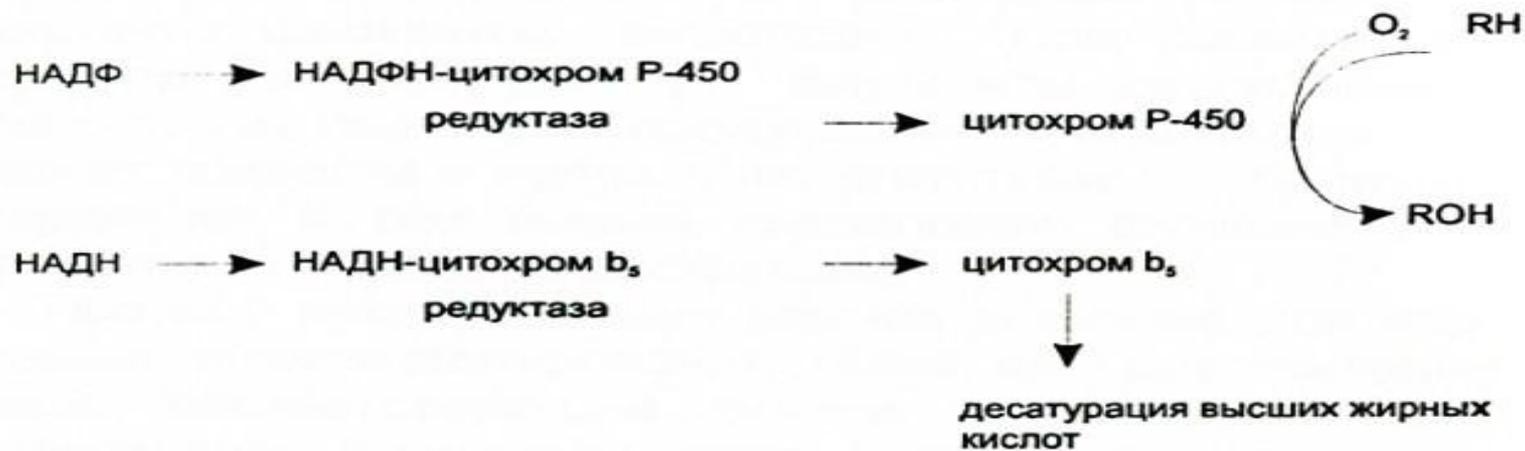
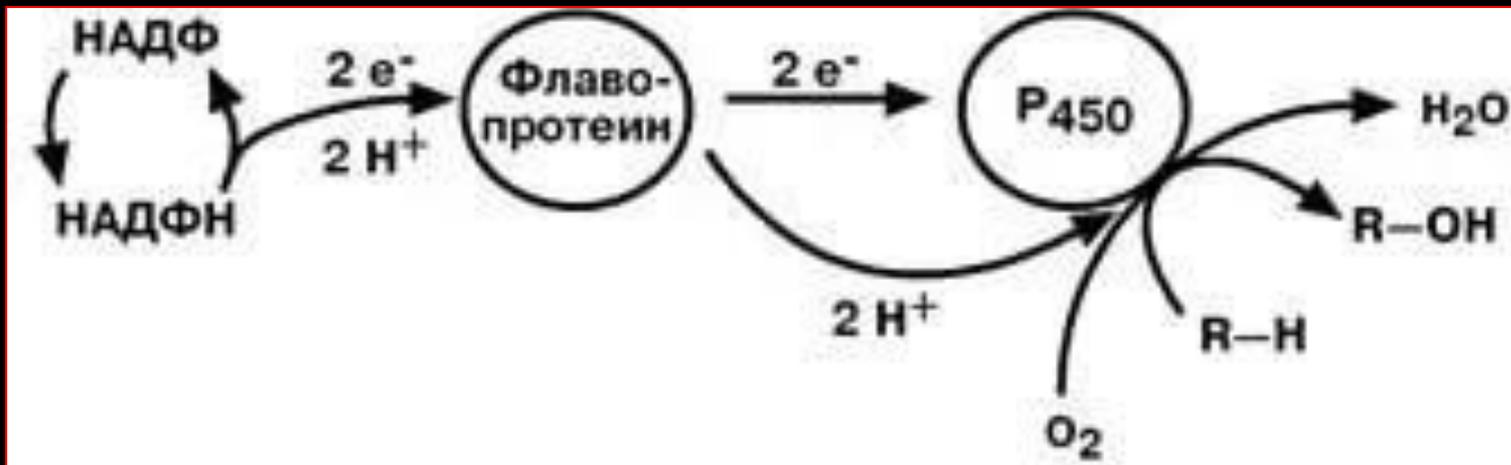
Термогенин - 10% белков мембраны МХ бурого жира



**ВОЗРАСТНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ
АКТИВНОСТИ
ЦИТОХРОМА-450
И ЕГО ИЗОФЕРМЕНТОВ
У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ**

ЦИТОХРОМ Р-450





- 250 видов цит р-450,
- В организме человека -60
- 6 из них метаболизируют лекарственные препараты
- изоферменты цитохрома Р450 печени:
- СYP1A1, СYP1A2,
СYP2A6, СYP2B6, СYP2D6, СYP2C9,
СYP2C19, СYP2E1, СYP3A4 СYP2C19

- Ген CYP2C19 расположен на 10 хромосоме в локусе 10q24.1-24.3. Имеет ряд мутаций.
- Распространенность медленного типа метаболизма ЛС среди европейского населения составляет 2–5 %, среди азиатского 15–20 %. Субстраты фенобарбитал, мефобарбитал

- Ген CYP2D6 находится в 22-й хромосоме, локусе 22q13.1.

Начинает определяться вскоре после рождения. В течение всей жизни активность не меняется.

Метаболизирует более 20 % всех лекарственных препаратов.

Субстратами являются большая группа β -адреноблокаторов, наркотических анальгетиков, ненаркотических противовоспалительных средств.

у 5–10 % европейцев уровень активности CYP2D6 цитохрома очень низок

,

- Ген CYP1A2 находится в 15-й хромосоме, локусе 15q22-qter.
в печени, отсутствует в печени новорожденных

К году его количество составляет 50 % от дозы взрослого, что необходимо учитывать при проведении терапии субстратами и ингибиторами CYP1A2 у детей раннего возраста.

Изофермент цитохрома P450 CYP1A2 участвует в метаболизме лекарственных средств в первую, несинтетическую, фазу биотрансформации -
Субстратами CYP1A2 являются более 30 лекарственных средств

CYP1A2

- частота генотипов, ассоциированных с медленным метаболизмом у детей
 - русской национальности – 64%
 - чеченской национальности - 58 %
-

CYP2D6

- Медленный тип метаболизма лекарственных
роль при возникновении нежелательных побочных реакций лекарственных средств-
встречался у детей
- татарской этнической группы - 32 %
калмыцкой национальности - 12 %

-

Кантемирова, Б. И.

Этнический полиморфизм
изоферментов цитохрома Р-450 у детей,
проживающих в Астраханском регионе /
Б. И. Кантемирова, В. И. Григанов
// Известия высших учебных заведений.
Поволжский регион. Медицинские науки.
. – 2013. – № 1 (25). – С. 11–19.

система цитохрома P-450 созревает

постепенно

- Периоды повышения общей его активности и активности изоферментов сменяются периодами снижения.
- к 13 годам система цитохрома P-450 стабилизируется и приближается к показателям взрослых :
- по общей активности цитохрома P-450
- по активности его изоформ.
- **Возрастные особенности системы цитохрома P-450 необходимо учитывать при проведении фармакотерапии у детей**

CPO

AO3



СРО ↑ АОЗ ↓

- *Дети рождаются в состоянии, близком к оксидативному стрессу*
- У новорожденных
- *наличие окислительного стресса* и относительная недостаточность антиоксидантных ферментов

- Активность ключевых ферментов АОС (супероксиддисмутазы и каталазы) в крови новорожденных детей имеют более высокие значения, чем у здоровых взрослых людей.

рупп

Маркеры **ПОЛ в группе условно- здоровых новорожденных и у детей с синдромом дыхательной недостаточности**

Группы	ПОЛ	
	АОРР сыворотки крови –глубокое окисление белков (мкмоль/л)	Оху-Stat сыворотки крови -уровень пероксидов (мкмоль/л)
Условно-Здоровые	813,7	23,45
Kv_75%	1366,4	38,91
Kv_25%	516,36	11,5
Дети с СДР	786,24	13,32
Kv_75%	1152	25,9
Kv_25%	460	6,4

- Группа условно- здоровых детей –
уровень **AOPP** сыворотки крови **в 13**
выше!!! чем у здоровых взрослых –
Высочайший уровень СРО и ПОЛ!

Показатели ПОЛ у детей с синдромом дых. недостаточности. I гр. (лечение препаратом селена)

маркеры	Динамика показателей		
	1 сут	4-5 сут	10 сут
АОРР (мкмоль/л) I гр	786,24	509	453
АОРР (мкмоль/л) II гр	786,24	583,17	509,7
ОхуStat (мкмоль/л) I гр	13,32	24	24,6
ОхуStat (мкмоль/л) II гр	13,32	25,2	26,44

Маркеры АОС в группе условно- здоровых новорожденных и у детей с СДР

Группы	АОС	
	GSH-Px сыворотки крови (нг/мл)	Cu Zn-SOD сыворотки крови (нг/мл)
Условно- здоровые	2,41	524
Кv_75%	4,4	855
Кv_25%	2,02	322
Дети с СДР	2,39	400
Кv_75%	3,5	654
Кv_25%	1,3	253

- **Глутатионпероксидаза** (нг/мл) сыворотки крови
- условно-здоровые -2,41
- дети с СДР и ПП ЦНС – 2,39
- **Норма 3,2 – 3,8**
- Содержание церулоплазмина плазме пуповинной крови значительно ниже, чем у взрослых

Активность фермента возрастает к 3-7-му дням жизни.

- Показатели ниже взрослых в 2-3 раза.

Заключение

- **Детский организм нельзя рассматривать как уменьшенную копию взрослого**
- **У детей в процессе роста и развития происходят значительные изменения**
- **морфологических характеристик тканей,**
- **их химического состава,**
- **метаболизма**
- **направлений и состояния процессов**



БЛАГОДАРЮ

ЗА



ВНИМАНИЕ

