

КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД НЕЗАМІННИХ L-АМІНОКИСЛОТ У ХАРЧОВІЙ ЛІКУВАЛЬНІЙ СУМІШІ ДЛЯ ОСІБ, ХВОРИХ НА ФЕНІЛКЕТОНУРІЮ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

ludmilakolinko17@gmail.com

У світі налічується значна кількість генетичних захворювань, але одним із найбільш поширених генетичних захворювань серед країн європейської раси є фенілкетонурія (PKU). Дане захворювання проявляється підвищеними рівнями фенілаланіну в крові, характерними особливостями якого є дотримання пожиттєвої специфічної дієти, як основи лікування. Досі в Україні не вивчалось питання визначення кількісного складу незамінних L-амінокислот у харчовій лікувальній суміші для осіб, хворих на фенілкетонурію, що і стало метою нашого дослідження. Прояв фенілаланінемії пов'язаний із мутацією в гені фенілаланін гідроксилази (PAH) та порушенням метаболізму кофактора тетрагідробіоптерину (BH_4). Такий стан призводить до розвитку фенілкетонурії різної форми. Контроль за рівнем фенілаланіну (Phe) в крові можливий тільки за умов дотримання дієтотерапії, що базується на сукупності дотримання трьох основних правил: природньому обмеженні білка, споживанні сумішей, що містять L-амінокислоти без Phe (харчовий продукт для спеціальних медичних цілей) та споживанні їжі з низьким вмістом білка. Основною складовою харчового продукту для спеціальних медичних цілей є комплекс замісних та незамінних L-амінокислот, мікро- та макроелементів, вітамінів, інколи вуглеводів, жирів та ін. речовин. Достатня кількість незамінних амінокислот визначає якісний та кількісний склад амінокислотної суміші, азотний баланс організму та обмін речовин. При споживанні амінокислотних сумішей необхідно враховувати їх біологічну цінність, яка розраховується відсотковим вмістом кожної незамінної амінокислоти по відношенню до ідеального білка. Склад незамінних амінокислот у суміші повинен складати 100%, що є біологічно повноцінною сумішшю. Біологічно повноцінна суміш оптимізує рівень Phe в крові осіб, хворих на фенілкетонурію. Враховуючи рекомендації Європейських країн склад незамінних амінокислот у суміші повинен складати на 40% більше від рекомендованого амінокислотного складу ВООЗ/FAO/UNU (2007). Тому, кількість амінокислотного складу та необхідна частка незамінних амінокислот в амінокислотній суміші повинні бути збалансованими та співставними з віковими потребами при харчуванні осіб з різними формами фенілкетонурії.

Ключові слова: фенілкетонурія, фенілаланін, дієтотерапія, незамінні амінокислоти.

Вступ. Захворюваність на фенілкетонурію найвища серед осіб європейської раси, характерною рисою якого є гіперфенілаланінемія (ГФА). За результатами статистичних даних станом на 2015 рік поширеність на різні форми гіперфенілаланінемії в Україні в середньому складає від 1:6000 до 1:10000 та за

кількістю виявлених випадків захворюваності відрізняється у різних областях з народженням від 65 до 75 дітей на рік. Найбільшою часткою прояву форм гіперфенілаланінемії є класична форма фенілкетонурії [1].

Фенілкетонурія (PKU) є найпоширеніше вроджене орфанне захворювання із порушенням метаболізму амінокислот, що призводить до збільшення накопичення фенілаланіну (Phe) до нейротоксичних рівнів. Це генетичне аутосомно-рецесивне захворювання, яке відноситься до класу аміноацидопатій та характеризується вродженим дефектом печінкового ферменту фенілаланін-4-гідроксилази. Фенілаланін гідроксилаза (phenylalanine hydroxylase, PAH), в свою чергу, необхідна для метаболізму амінокислот фенілаланіну (L-Phe) та тирозину (L-Tyr), який відбувається за участі кофактора тетрагідробіоптерину (BH_4) [2, 3].

Рання діагностика та своєчасне встановлення діагнозу у новонароджених суттєво впливає на збільшення популяції соціально інтегрованих дорослих осіб. Недіагностована або пізно діагностована PKU, нелікована PKU під час розвитку дитини у ранньому дитинстві та підлітковому віці може призвести до глибоких, а в деякій мірі і до незворотних нейрокогнітивних пошкоджень мозку. Але, недостатній контроль рівня Phe, на будь-якому етапі життя, може призвести до збоїв у виконавчій функції та/або необхідності психологічної чи психіатричної допомоги [4, 5].

Сучасні стратегії лікування направлені на зниження рівня Phe. На сьогоднішній час доведеним і дослідженим методом лікування PKU та профілактики розвитку порушень мозку є дієтотерапія, яка заснована на споживанні амінокислотної суміші з відсутністю амінокислоти фенілаланіну.

В Україні досі відсутня затверджена уніфікована форма складу амінокислотних сумішей із обов'язковим вмістом необхідної кількості амінокислот як мікроелементів, що необхідні для формування білкових з'єднань в організмі людини, синтезі гормонів, ферментів та інших клітинних процесів для підтримки гомеостазу організму.

Дослідження кількісного складу незамінних L-амінокислот у харчових продуктах для спеціальних медичних цілей (амінокислотних сумішах) для осіб, хворих на фенілкетонурію стало метою даного дослідження.

Патофізіологія та діагностика фенілкетонурії.

В патогенезі стану гіперфенілаланінемії можна визначити дві основні причини її розвитку: мутація в гені фенілаланін гідроксилази, що проявляється дефіцитом активності ферменту та порушення метаболізму кофактора тетрагідробіоптерину (BH_4). У випадку розвитку мутацій в гені PAH пацієнти страждають на найбільш поширену класичну форму PKU,

а у випадку порушень біосинтезу та регенерації активної форми BH_4 у осіб розвивається атипова форма PKU із важко контрольованими показниками фенілаланіна в крові при дієтотерапії [4, 6].

У разі класичної форми PKU відбувається порушення перетворення фенілаланіну в тирозин. У біологічних рідинах осіб з'являються фенілкетони. Підвищена концентрація у сечі таких метаболітів, як фенілацетат, фенілпіруват та феніл лактат, може спричинити тяжкі та незворотні зміни зі сторони нервової системи шляхом проникнення їх через гематоенцефалічний бар'єр. Механізм, який призводить до тяжких когнітивних розладів ще до кінця не вивчений, але характерною ознакою неврологічних змін є гіпомієлінізація та демієлінізація нервових волокон [3,7]. При такій формі PKU найкращим методом лікування є обмеження або зниження в їжі фенілаланіну та споживання суміші амінокислот без даної амінокислоти. Якщо у осіб виявляють порушення біосинтезу та регенерації активної форми BH_4 , то в такому випадку, особам пропонують пероральне лікування препаратами тетрагідробіоптерину або його аналогами у комплексі із дієтотерапією.

У рамках всесвітньої ініціативи запроваджено ранній скринінговий метод визначення PKU у новонароджених. Ним являється прокол п'ятки новонароджених із виділенням краплі крові та переміщенням її на фільтрувальний папір з наступним визначенням концентрації Phe. Але найбільш важливим діагностичним методом є аналіз мутацій гена *PAH* на хромосомі 12 (область q22-24.1), чи аналіз мутацій в локусі, що характеризує дефект синтезу та регенерації BH_4 [3, 8].

Виділяють єдину уніфіковану класифікацію форм PKU: легку (гіперфенілаланінемія), яка проявляється рівнями фенілаланіна в крові у межах від 120–360 мкмоль/л до 1200 мкмоль/л та класичну форму (тяжка форма) із показниками фенілаланіна вище 1200 мкмоль/л при середньому нормальному рівні у межах 60 мкмоль/л [9, 10].

За Європейськими рекомендаціями переглянуті та розраховані показники Phe в крові для різних вікових груп. Так, від народження до 12 років та вагітних жінок з PKU фенілаланін повинен бути в межах 120–360 мкмоль/л, для осіб старше 12 років та невагітних дорослих від 120 до 600 мкмоль/л. Не залежно від дієтотерапії, особи повинні проходити обов'язкове харчове, клінічне та біохімічне спостереження 1 раз/рік [11].

Основним та ключовим фактором дотримання та регуляції належної концентрації фенілаланіна в крові є дотримання дієти.

Дієтотерапія – основа лікування класичної форми PKU.

Сучасні стратегії лікування зосереджені на зниженні рівня Phe, хоча міжнародні рекомендації продовжують вдосконалюватися. Дотримання дієти є основним фактором, який впливає на концентрацію рівня Phe в крові і, таким чином, відіграє ключову роль у тяжкості клінічних проявів PKU у людини. Дієтотерапія складається з 3 частин: природне обмеження білка, споживання сумішей, що містять L-амінокислоти без Phe та споживання їжі з низьким вмістом білка. Основою дієти є пожиттєве використання харчових продуктів для спеціальних медичних

цілей (амінокислотної суміші) за відсутності амінокислоти Phe. Такі амінокислотні суміші є синтетичним джерелом білка на основі L-амінокислот [12, 13].

PKU є підступним захворюванням і може проявитися слабкими інтелектуальними та незначними нервово-психічними проблемами, навіть, у осіб, які дотримувалися принципів дієти. Спостерігаються випадки коли, за вчасно діагностованою PKU з отриманням лікування з перших тижнів життя (маючи початковий хороший метаболічний контроль), але з порушенням контролю у більш пізньому дитинстві або дорослому віці, пацієнти можуть мати як зворотні так і незворотні нейропсихічні наслідки. І навпаки, з пізно діагностованою PKU з нейропсихічними змінами стану здоров'я, пацієнти із зниженим рівнем Phe в крові демонструють покращення у поведінці (концентрацію уваги, спокій та ін.) [14]. Особлива увага повинна приділятися жінкам з PKU у період вагітності. Збільшення рівня Phe у крові, опосередкованого недотриманням дієти та лікування у період вагітності (особливо у період першого триместру) спричиняє токсичний вплив на мозок та серце плоду. Такий стан називають материнським синдромом PKU [10].

Лікування PKU та дієтотерапію необхідно розпочати якомога скоріше та раніше. За даними терапевтичного комітету Американського коледжу медичної генетики та геноміки 2014 року, враховуючи високі початкові рівні Phe в крові, фенілаланін необхідно повністю виключити із дієти, тобто споживати продукти без фенілаланіна до тих пір, поки його рівні не наблизяться до діапазону референтних. За умов підтримання знижених рівнів Phe у крові слід продовжувати дієтотерапію з обмеженням фенілаланіну. Для новонароджених дітей з виявленими підвищеними рівнями Phe грудне молоко є важливим для росту та розвитку немовляти, тому його споживання поєднується із іншими елементами дієтотерапії [10].

У наш час, враховуючи рекомендації провідних фахівців, в Україні запроваджено пожиттєве (diet for life) споживання харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, що закуповуються за рахунок коштів місцевого бюджету та видаються централізовано Центрами первинної медико-санітарної допомоги. Лікувальне харчування повинно поєднуватися із споживанням природнього білка, що міститься у продуктах повсякденного вжитку.

Організм людини потребує 20 різних амінокислот, серед яких 8 є основними та незамінними, що не можуть генеруватися в організмі людини та надходять до нього у вигляді продуктів харчування. Незамінні амінокислоти складають біологічну цінність їжі, забезпечують азотну рівновагу та обмін речовин в організмі людини.

У дієті, для осіб з фенілкетонурією, не допустиме споживання м'яса та м'ясних виробів, риби та рибопродуктів, виробів із молока, яєць, муки, бобових, горіхів, шоколаду, круп, желатину, рослинних водоростей (спіруліни), підсолоджувачів (аспартаму) та ін. продуктів та страв, що є джерелом великої кількості Phe. Вміст фенілаланіну в цих продуктах можна оцінювати за маркуванням харчових білків із розрахунку 1 г білка = 50 мг Phe [15]. Раціон осіб з діагностованою PKU повинен складатися на 80% з овочів та фруктів. Вміст Phe у них можна розраховувати від 20 до 40 мг/1 г білка.

Такий вид харчування осіб з РКУ можна оцінити як нераціональний. За даними МОЗ України нераціональне харчування суттєво впливає на життя людини та розвиток неінфекційних захворювань, серед яких провідне місце займає порушення обміну речовин [16].

Нераціональне харчування такої категорії осіб може мати драматичні наслідки для здоров'я дітей і дорослих. Аліментарні дефіцити білка, більшості вітамінів, макро- і мікроелементів, інших харчових речовин, що неминуче виникають при харчуванні осіб з РКУ, повинні обов'язково компенсуватися споживанням спеціалізованих харчових продуктів на основі сумішей амінокислот без фенілаланіну, а також, споживанням спеціальних безбілкових та низькобілкових продуктів на основі крохмалів та/або мальтодекстрину для забезпечення енергетичної цінності раціону відповідно до віку.

У зв'язку з цим, вибір спеціального продукту, прийняттого для пацієнта з РКУ, має велике значення для його здоров'я та подальшого розвитку. Робочою групою Ради медичних досліджень з РКУ розраховано та рекомендовано споживання необхідної кількості амінокислот з урахуванням Phe, Tyr та їх співвідношення (Phe:Tyr) для різної вікової групи. Для дітей до 2 років споживання амінокислот без фенілаланіну повинно становити не менше 3 г/кг/добу, а тирозину 100-120 мг/кг/добу. Для дітей старше 2 років амінокислотний склад суміші слід підтримувати на рівні 2 г/кг/добу, для осіб старше десяти років амінокислотна суміш білку повинна становити на 50% більше. Обов'язковим критерієм контролю споживання кількості білкової суміші повинен становити рівень Phe в крові [17].

Амінокислотна суміш – важлива складова лікувального харчування.

Оскільки продукти, які зазвичай споживаються як джерело білка здоровими людьми у повсякденному житті, містять різні необхідні поживні речовини, важливо, щоб модифікована дієта при дефіциті фенілаланіну гідроксилази, забезпечувала потреби організму у дефіциті поживних речовин, необхідних для нормального росту та підтримки здоров'я, а достатній амінокислотний склад забезпечував потребу організму в синтезі білків. Людський організм може адаптуватися до різних рівнів харчових концентрацій білка без очевидних його втрат. Але, потреба людини в білках повинна забезпечувати азотну рівновагу, тобто мати нульовий баланс азоту, тому необхідно визначати нижню та верхню межу діапазону його споживання. Важливо враховувати, що для синтезу замісних амінокислот, нуклеотидів, пігментів, біологічно-активних речовин та для здійснення процесів окислення потрібна достатня кількість незамінних амінокислот. Людський організм здатний підтримувати азотистий баланс з дієтою лише з незамінних амінокислот [18, 19].

За даними звіту про спільну консультацію експертів WHO/FAO/UNU 2007 року для здорових дорослих осіб потреба в азоті становить 105 мг азоту/кг на добу або 0,66 г білка/кг на добу. Для дітей від 6 місяців до 18 років рекомендоване споживання від 109,8 мг азоту/кг на добу (0,69 г білка/кг на добу). Для немовлят найкращим продуктом у забезпеченні

повноцінного складу незамінних амінокислот є грудне молоко [18].

Методом індикаторних амінокислот визначається концентраційна залежність незамінних амінокислот одна від одної. Так, якщо одна амінокислота в раціоні є нижчою від потреби (тобто є обмеженою), то всі інші незамінні амінокислоти не можуть бути повністю використані для синтезу білка, і тому залишок окисляється. Зі збільшенням кількості лімітуючої амінокислоти інші будуть поступово використовуватися краще, а їх швидкість окислення поступово знизуватиметься [18].

До незамінних амінокислот відносять лейцин, ізолейцин, валін, лізин, треонін, триптофан, метіонін, фенілаланін. Важливо враховувати той факт, що деякі амінокислоти синтезуються із незамінних амінокислот – є умовно незамінні. Так, із фенілаланіну синтезується тирозин, із метіоніну – цистеїн, із триптофану – серотонін. Мінімальні потреби дорослого здорового населення в амінокислотах запропоновані ВООЗ/FAO/UNU у 2007 представлені в **таблиці 1** [18]. Деякі дослідники віднесли гістидин до складу незамінних амінокислот через його шкідливий вплив на концентрацію гемоглобіну при безгістидиновій дієті [20]. Також, гістидин та цистеїн/цистин є умовно незамінними амінокислотами протягом першого року життя дітей. Для осіб з фенілкетонуриєю незамінною амінокислотою являється тирозин як наслідок порушення його утворення із фенілаланіну. Потреба тирозину повинна складати не менше 140% від рекомендованої потреби здорових осіб [21].

Таблиця 1 – Рекомендовані потреби амінокислотного складу здорових дорослих осіб

№	Амінокислота	мг/кг/добу [18]	мг/г білка [18]
1.	Лізин	30 [22]	45
2.	Лейцин	39	59
3.	Ізолейцин	20	30
4.	Валін	26	39
5.	Треонін	15	23
6.	Триптофан	4	6
7.	Метіонін//цистеїн	10,4//4,1	16//6
8.	Фенілаланін//тирозин	25//16,3 – 19,2 [23]	38
9.	Гістидин	10	15

Біологічну цінність амінокислотних сумішей розраховують відсотковим вмістом кожної незамінної амінокислоти по відношенню до ідеального білка (амінокислотний скор). Склад незамінних амінокислот у суміші повинен складати 100%, що є біологічно повноцінною сумішшю. Біологічна цінність суміші може бути лімітованою або неповноцінною, якщо одна або декілька незамінних амінокислот буде менше 100%, то на пластичні цілі організму витрачатиметься тільки та кількість, яка наявна. Залишкова кількість незамінних амінокислот (вміст яких був більший від лімітуючої) окислятиметься. Тобто, для синтезу білка потрібна відповідна суміш усіх амінокислот, велика частина якої припадає на незамінні амінокислоти [18]. За подібним розрахунком можна визначити якість амінокислотних сумішей [21].

Кожній особі з РКУ розраховується індивідуальна добова доза амінокислотної суміші із урахуванням рівня фенілаланіну у крові. Дотримання призначеної

доза суміші сприятиме покращенню синтезу білка [15].

В Україні харчові продукти для спеціальних медичних цілей (амінокислотні суміші) не виробляються, а реалізуються на українському ринку імпортерами із різних країн-виробників та відрізняються складом продукту і, відповідно, ціною політикою. Такі суміші мають різний склад комплексу амінокислот, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин та інших поживних речовин. При РКУ ефективність білкового замітника визначається його харчовим профілем, амінокислотним складом, дозою, розподілом та адекватним споживанням енергії, швидкістю засвоєння організмом.

Враховуючи потребу осіб з РКУ у достатній кількості незамінних амінокислот з метою профілактики розвитку дефіцитних станів деякими країнами була розроблена рекомендована потреба амінокислотного складу сумішей, яка представлена у **таблиці 2** [21].

У дослідженнях, проведених Leverton et al., визначено вплив на рівні Phe у осіб з РКУ у бік його зниження після споживання більшої кількості тирозину [24]. За даними досліджень тирозин може замінити близько 50% потреби Phe [19].

Застосування комплексу амінокислот валіну, ізолейцину та лейцину, у даній групі осіб, призвело до покращення результатів нейропсихічного та когнітивного тестування [25].

Таблиця 2 – Рекомендовані потреби амінокислотного складу суміші харчових продуктів для спеціальних медичних цілей

№	Амінокислота	мг/100 г сухої суміші амінокислоти
1.	Лізин	7,7
2.	Лейцин	9,9-13,8
3.	Ізолейцин	4,6-6,5
4.	Валін	5,1-7,1
5.	Треонін	5,1
6.	Триптофан	1,9-2,7
7.	Метіонін	1,8-2,5
8.	Фенілаланін	---
9.	Тирозин	10,6-11,5

Медичні центри у Європі та за її межами призначають L-амінокислоти із розрахунку загального білка від 2 до 3 г/кг/добу немовлятам віком 0–1 року, дітям

1-10 років – 1,5–2 г/кг/добу та особам >10 років – 1 г/кг/добу. При розрахунку призначених сумішей необхідно враховувати той факт, що L-амінокислоти не потребують процесів травлення і безпосередньо доступні для всмоктування в тонкому кишківнику. Це призводить до швидкого всмоктування амінокислот, концентрація яких в плазмі не тільки підвищується швидше і досягає вищих рівнів, але й знижується швидше, ніж цільні джерела білка. Тому, фахівці з 10 Європейських країн розробили рекомендації за методом AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) щодо заміників білка для осіб з РКУ та рекомендують загальне його споживання збільшене на 40% від рекомендованого амінокислотного складу ВООЗ/FAO/UNU (2007), представлених у **таблиці 1**. Такі рекомендації враховують важливі елементи засвоєння L-амінокислот та оптимізацію їх впливу на контроль Phe в крові. Дослідженнями встановлено, що більш високі концентрації незамінних L-амінокислот сприяють зниженню рівня Phe в крові, блокують його транспорт через гематоенцефалічний бар'єр та сприяють толерантності до Phe [12].

Однозначно, збалансована концентрація незамінних амінокислот у харчовій суміші L-амінокислот повинна враховувати вік, стать, особливості діяльності, рівень Phe в крові та потребу постійного дослідження стану здоров'я осіб, хворих на фенілкетонурію. Процес організації дієтотерапії вимагає від лікаря та сім'ї дисциплінованості, організованості, систематичного контакту, виконання призначень та позитивного налаштування на результат лікування.

Висновки. Споживання кількості амінокислотної суміші має відповідати теоретичним віковим нормам харчування для осіб з фенілкетонурією. Хімічні речовини є основними джерелами суміші L-амінокислот без Phe. Збалансований та достатній вміст незамінних амінокислот є одним із результатів успішних дієтичних заходів зі збільшення популяції соціально інтегрованих осіб, які живуть з РКУ.

Перспективи подальших досліджень. Більше розуміння даного захворювання може збільшити потенціал для індивідуального управління РКУ в майбутньому. Бідодоступність та вплив на організм усіх складових, доданих до складу L-амінокислот без Phe, недостатньо вивчена та може бути перспективою подальших досліджень.

Література

1. MOZ Ukraine. Nakaz MOZ Ukraine № 760 Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Fenilketonuriia ta inshi hiperfenilalaninonii vid 19.11.2015 [Internet]. Kyiv: MOZ Ukraine; 2015. Dostupno: <https://cutt.ly/6UHXX5n>. [in Ukrainian].
2. Stone WL, Basit H, Los E. Phenylketonuria [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://cutt.ly/7UHX5zy>.
3. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. Clin Biochem Rev. 2008 Feb;29(1):31-41.
4. Jaffe EK. New protein structures provide an updated understanding of phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2017 Aug;121(4):289-296. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.06.005.
5. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers. 2021 May 20;7(1):36. DOI: 10.1038/s41572-021-00267-0.
6. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. Hum Mutat. 2016 Jun;37(6):508-15. DOI: 10.1002/humu.22980.
7. Sarkissian CN, Scriver CR, Mamer OA. Measurement of phenyllactate, phenylacetate, and phenylpyruvate by negative ion chemical ionization-gas chromatography/mass spectrometry in brain of mouse genetic models of phenylketonuria and non-phenylketonuria hyperphenylalaninemia. Anal Biochem. 2000 May 1;280(2):242-9. DOI: 10.1006/abio.2000.4542.
8. Sumaily KM, Mujammi AH. Phenylketonuria: A new look at an old topic, advances in laboratory diagnosis, and therapeutic strategies. Int J Health Sci (Qassim). 2017 Nov-Dec;11(5):63-70.
9. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab. 2007 Sep-Oct;92(1-2):63-70. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.05.006.

10. The American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16:188-200. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>.
11. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):743-756. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
12. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Oct 12;12(1):162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
13. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.* 2016;7:155-163. DOI: doi.org/10.2147/PHMT.S49329.
14. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Jun;80(6):631-5. DOI: 10.1136/jnnp.2008.151175.
15. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 30;15(1):171. DOI: 10.1186/s13023-020-01391-y.
16. MOZ Ukrainy. 2/3 usikh khvorob Ukrainy ye naslidkom nepravlynoho kharchuvannia [Internet]. MOZ Ukrainy: Zdorove kharchuvannia; 2017 Trav 30. Dostupno: <https://moz.gov.ua/article/news/23-usih-hvorob-v-ukraini-e-naslidkom-nepravilnogo-harchuvannja>. [in Ukrainian].
17. Cockburn F, Clark BJ. Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuric patients. *Eur J Pediatr.* 1996 Jul;155(1):125-9. DOI: 10.1007/pl00014228.
18. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;935:1-265.
19. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. *Recommended Dietary Allowances.* 10th Edition. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. 302 p. DOI: 10.17226/1349.
20. Kriengsinyos W, Wykes LJ, Ball RO, Pencharz PB. Oral and intravenous tracer protocols of the indicator amino acid oxidation method provide the same estimate of the lysine requirement in healthy men. *J Nutr.* 2002 Aug;132(8):2251-7. DOI: 10.1093/jn/132.8.2251.
21. Borovik TE, Ladodo KS, Bushueva TV, Timofeeva AG, Kon' IY, Kruglik VI, et al. Diyetoterapiya pri klassicheskoy fenilketonurii: kriterii vybora spetsializirovannykh produktov bez fenilalanina. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2013;12(5):40-48. [in Russian].
22. Zello GA, Pencharz PB, Ball RO. Dietary lysine requirement of young adult males determined by oxidation of L-[1-¹³C] phenylalanine. *Am J Physiol.* 1993 Apr;264(4):677-85. DOI: 10.1152/ajpendo.1993.264.4.E677.
23. Bross R, Ball RO, Clarke JT, Pencharz PB. Tyrosine requirements in children with classical PKU determined by indicator amino acid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Feb;278(2):195-201. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.2.E195.
24. Leverton RM, Johnson N, Ellison J, Geschwender D, Schmidt F. The quantitative amino acid requirements of young women.IV. Phenylalanine, with and without tyrosine. *Journal of Nutrition.* 1956;58:341-353
25. Berry HK, Brunner RL, Hunt MM, White PP. Valine, isoleucine, and leucine. A new treatment for phenylketonuria. *Am J Dis Child.* 1990 May;144(5):539-43. DOI: 10.1001/archpedi.1990.02150290033020.

КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД НЕЗАМІННИХ L-АМІНОКИСЛОТ У ХАРЧОВІЙ ЛІКУВАЛЬНІЙ СУМІШІ ДЛЯ ОСІБ, ХВОРИХ НА ФЕНІЛКЕТОНУРІЮ

Колінко Л. М., Міщенко І. В., Коковська О. В.

Резюме. Фенілкетонурія є одним із найбільш поширених генетичних захворювань серед країн європейської раси, що проявляється підвищеними рівнями фенілаланіну в крові. Доведено, що дієтотерапія за рахунок обмеження та/або відсутності фенілаланіну життєво необхідна для такої категорії осіб. Досі в Україні не розглядалося питання необхідного кількісного складу незамінних амінокислот у лікувальній амінокислотній суміші.

Тому, метою нашого дослідження стало визначення кількісного складу незамінних L-амінокислот у харчовій лікувальній суміші для осіб, хворих на фенілкетонурію.

Мутація в гені фенілаланін гідроксилази (PAH) та порушення метаболізму кофактора тетрагідробіоптерину (BH₄) призводять до появи фенілаланінемії та розвитку фенілкетонурії різної форми. Контроль за рівнем фенілаланіну (Phe) в крові можливий тільки за умов дотримання дієтотерапії, яка має три ключових елемента: природне обмеження білка, споживання сумішей, що містять L-амінокислоти без Phe та споживання їжі з низьким вмістом білка.

До складу харчового продукту для спеціальних медичних цілей (амінокислотна суміш) для осіб, хворих на фенілкетонурію входять речовини, в основі яких є L-амінокислоти, мікро- та макроелементи, вітаміни, інколи вуглеводи, жири та ін. речовини. Кількісний та якісний склад спеціального продукту повинен мати значну частку незамінних амінокислот, як складників азотного балансу організму та обміну речовин. За літературними джерелами, з урахуванням особливостей розщеплення та всмоктування незамінних амінокислот, результатів Phe в крові, склад їх у суміші повинен складати не менше 100%, а за рекомендаціями Європейських країн – на 40% більше від рекомендованого амінокислотного складу ВООЗ/FAO/UNU (2007). Зазначена кількість незамінних амінокислот оптимізує рівень Phe в крові осіб, хворих на фенілкетонурію.

Тому, кількість амінокислотного складу та необхідна частка незамінних амінокислот в амінокислотній суміші повинні бути збалансованими та співставимі з віковими потребами при харчуванні осіб з різними формами фенілкетонурії.

Ключові слова: фенілкетонурія, фенілаланін, дієтотерапія, незамінні амінокислоти.

QUANTITATIVE COMPOSITION OF ESSENTIAL L-AMINO ACIDS IN BLENDED THERAPEUTIC DIETARY PRODUCTS FOR PEOPLE WITH PHENYLKETONURIA

Kolinko L. M., Mishchenko I. V., Kokovskaya O. V.

Abstract. Phenylketonuria is one of the most common genetic diseases among the European population that manifests by increased blood phenylalanine content. It has been proven that diet therapy by restricting or excluding phenylalanine is vital for this group of population. Until now, Ukraine has not considered the issue of the quantitative composition of essential amino acids required in the therapeutic amino acid dietary products.

Therefore, the aim of this study is to determine the quantitative composition of essential L-amino acids in the therapeutic dietary products for people with phenylketonuria.

Mutations in the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene and impaired metabolism of the tetrahydrobiopterin cofactor (BH₄) lead to phenylalanineemia and the development of phenylketonuria of various forms. Control of phenylalanine (Phe) levels in the blood is only possible by keeping the diet therapy, which includes three key elements: restriction of natural proteins, consumption of products containing L-amino acids without Phe and low-protein food.

The composition of the food product for special therapeutic purposes (blended amino acid products) for people with phenylketonuria includes substances containing L-amino acids, micro- and macronutrients, vitamins, sometimes carbohydrates, fats and other nutrients. The quantitative and qualitative composition of a special product should contain a significant proportion of essential amino acids as components of the body nitrogen balance and essential for metabolism. According to the literature about the peculiarities of the breakdown and absorption of essential amino acids, and taking into account desirable blood Phe content, the amount of the amino acids in the blend should be at least 100%, and according to European recommendations, even by 40% higher, when compared with the amino acid composition recommended by WHO / FAO / UNU (2007). This amount of essential amino acids improves the blood Phe content in people with phenylketonuria.

Thus, the amount of amino acid composition and the required proportion of essential amino acids in the blended amino acid therapeutic products should be well-balanced and comparable to the age-related nutrition needs for people with various forms of phenylketonuria.

Key words: phenylketonuria, phenylalanine, diet therapy, essential amino acids.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kolinko L. M.: 0000-0001-7921-5714 ^{ABD}

Mishchenko I. V.: 0000-0003-4534-8732 ^{EF}

Kokovskaya O. V.: 0000-0002-8277-6229 ^{EF}

Конфлікт інтересів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Колінько Людмила Михайлівна

Полтавський державний медичний університет

Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Тел.: 0505206839

E-mail: ludmilakolinko17@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 20.08.2021 року
Стаття прийнята до друку 17.02.2022 року