

РОЗРОБКА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ НИЗЬКОБІЛКОВИХ ПРОДУКТІВ МЕДИЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ФЕНІЛКЕТОНУРІЄЮ

Тутук В. В., Загайко А. Л., Литкін Д. В., Брюханова Т. О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра біологічної хімії

biochem@nuph.edu.ua

Фенілкетонурія (ФКУ) – це органне спадкове генетичне захворювання (МКБ-10 E70.0), ензимопатія метаболізму ароматичних амінокислот, зокрема фенілаланіну. Через відсутню або вкрай знижену активність ферменту фенілаланінгідроксилази, у хворих на ФКУ активуються побічні шляхи метаболізму фенілаланіну з утворенням фенілпіровиноградної та феніломолочної кислоти. При надходженні до організму фенілаланіну, у таких пацієнтів відбувається накопичення зазначених токсичних продуктів, що призводить до необоротних порушень роботи ЦНС, зокрема – фенілпіровиноградної олігофренії. Дефіцит тирозину відіграє важливу роль в обтяженні наслідків ФКУ, оскільки ця амінокислота є попередником нейротрансмітерів та компонентом білків головного мозку.

Слід зазначити, що без надходження фенілаланіну до організму, ушкодження ЦНС не відбувається. У випадку встановлення діагнозу ФКУ на ранній стадії, її класичні варіанти можна лікувати за допомогою довічної дієтотерапії, орієнтованої на утримання низького рівня фенілаланіну та достатнього споживання тирозину. Такі дієтологічні заходи, як правило, ефективні для запобігання розвитку тяжких когнітивних порушень. Тим не менш, дієтотерапія ФКУ пов'язана з дефіцитом мікроелементів, таких як селен, мідь, магній, цинк тощо та значно впливає на спосіб життя пацієнтів.

На жаль, на сьогодні для більшості пацієнтів з ФКУ, дієтотерапія є єдиним способом лікування, не зважаючи на постійні пошуки перспективних засобів для її патогенетичної або етіологічної терапії. Лікарський засіб сапроптерин (KUVAN[®]), що є аналогом кофактору фенілаланінгідроксилази – тетрагідробіоптерину, є ефективним лише у пацієнтів з певними формами ФКУ, на тлі яких зменшення активності ензиму має переважно коферментну природу. В більшості інших випадків, сапроптерин практично не впливає на рівень фенілаланіну. Існує доказова база, що навіть за відсутності основного ефекту лікування сапроптерином, має місце покращення роботи ЦНС та загального психоемоційного стану у пацієнтів з різними формами ФКУ.

Пряма ензимозамісна терапія фенілаланінгідроксилази на сьогодні є неможливою, оскільки фермент дуже нестабільний. Однак, як альтернативну замісну терапію нещодавно почали активно розглядати пегільовану форму фенілаланін-аміак-ліази, що залучена до процесу деградації фенілаланіну у рослин. Рекombінантний ферментний препарат пегваліаза (PALYNZIQ[®]), на відміну від сапроптерину, підходить для пацієнтів з будь-якими формами ФКУ, оскільки не залежить від кофактору. Клінічні дослідження продемонстрували здатність препарату впливати на рівень фенілаланіну, однак, ніяких істотних поліпшень настрою та когнітивних функцій у пацієнтів зафіксовано не було. На даний момент пегваліаза дозволена до застосування лише у дорослих пацієнтів, які мають неконтрольований рівень фенілаланіну.

Швидкий прогрес в галузі генної інженерії може змінити арсенал терапевтичних заходів щодо орфанних захворювань, зокрема, ФКУ. На момент 2019 року були отримані дані 1/2 фази клінічних досліджень генотерапевтичного засобу НМІ-102, що за одноразового введення продемонстрував тривале зменшення сироваткового рівню фенілаланіну та підвищення рівня тирозину за рахунок збільшення активності ферменту фенілаланінгідроксилази. НМІ-102 також продемонстрував зменшення вмісту фенілаланіну в мозку й позитивно впливав на синтез меланіну. Проте, необхідно розуміти, що цей засіб потребує багато подальших випробувань, а до моменту його ухвалення та реєстрації може пройти певний час.

Враховуючи вищенаведене, єдиним ефективним та економічно доступним методом для більшості пацієнтів з ФКУ, є низькобілкова дієта. Менеджмент терапії ФКУ є досить

складним, оскільки навмисні або випадкові епізоди недотримання дієти є досить розповсюдженими. Комплаєнтність пацієнтів значно зменшується в ранньому та підлітковому віці, особливо через соціальні фактори. Однолітки, через нерозуміння раціону дітей та підлітків з ФКУ здатні стигматизувати хворобу, що значно погіршує загальний психологічний стан у молодих пацієнтів та провокує епізоди погрішностей у дієті. Однак, ця проблема не знаходиться в фокусі компаній-виробників спеціалізованого медичного харчування, через що раціон пацієнтів з ФКУ є досить обмеженим.

З огляду на цю важливу та актуальну проблему, метою нашого дослідження стала розробка спеціалізованого харчування для орфанних пацієнтів з ФКУ, яке було б максимально наближене до загальноживаних продуктів в популяції. При аналізі споживчого кошика продуктів харчування, увагу привертають макаронні вироби. Через вміст білків пшениці цей продукт є протипоказаним для пацієнтів з ФКУ. Проте, основну харчову цінність в макаронних виробках представляють складні вуглеводи, зокрема крохмаль, а білки є залишковим компонентом сировини. Таким чином, при відтворенні даного продукту без використання компонентів з високим вмістом білка, можна створити практичний аналог для споживання у декретованих груп населення. В ході роботи було розроблено прототип макаронів та локшини, виготовлених на основі кукурудзяного крохмалю та моно- й дигліцеридів жирних кислот із додаванням коректорів, стабілізаторів, загусників, що не містили пептидних та амінокислотних компонентів. Додавання мікроелементів, що є дефіцитними у пацієнтів з ФКУ, в даному випадку не лише вирішувало певну дієтологічну проблему для потенційних споживачів, а й дозволяло удосконалити технологічний процес виготовлення. В якості методу аналізу загального вмісту білку в макаронних виробках був обраний метод Лоурі в модифікації Хартрі. На відміну від більш розповсюдженого для харчової промисловості методу К'єльдаля, обраний нами метод має надзвичайно високу чутливість до ароматичних амінокислот в пептидах, що дозволяє релевантно оцінити безпечність продукту для хворих на ФКУ. Дослідження показало, що вміст білків в продуктах складає менше 0,1%, що дозволяє віднести його до низькобілкових продуктів за класифікацією WHO та призначати пацієнтам з ФКУ як компонент повсякденного раціону окремо або у складі комбінованих страв. Такий підхід до харчування молодих пацієнтів з ФКУ може сприяти поліпшенню якості життя, подоланню психологічного дискомфорту, викликаного стигматизацією та відчуженням з боку однолітків, й, як наслідок, зменшити ризик виникнення епізодів порушення дієти, що в цілому буде супроводжуватись кращим контролем рівня фенілаланіну.

За результатами роботи встановлено оптимальний склад для виготовлення аналогу макаронних виробів за формою та харчовою цінністю для пацієнтів з ФКУ, в яких практично відсутні протеїнові молекули. Дані вироби можуть бути рекомендовані для дорослих та підлітків хворих на різні форми ФКУ, а також певним групам пацієнтів, що потребують низькобілкової дієти (наприклад при хронічній нирковій недостатності).

Література

1. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria / D. L. Hofman et al. // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2018. – №13(1). – P. 150.
2. Low-dose gene therapy for murine PKU using episomal naked DNA vectors expressing PAH from its endogenous liver promoter / H. M. Grisch-Chan et al. // *Molecular therapy. Nucleic acids*. – 2017. – №7. – P. 339-349.
3. Markham A. Pegvaliase: first global approval // *BioDrugs*. – 2018. – № 4. – P. 391-395.
4. Protein determination-method matters / H. K. Mæhre et al. // *Foods Basel, Switzerland*. – 2018. – №7 (1). – P. 5.
5. Williams, R. A., Mamotte C. D., Burnett J. R. Phenyl ketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism // *The Clinical Biochemist Reviews*. – 2008. – № 29 (1). – P. 31-41.