

УДК 616-053.32+547.466

О.В. Воробйова¹, В.В. Кривошеєва²

Обмін амінокислот як невід'ємна складова зростання передчасно народжених дітей (огляд літератури)

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 87-93. doi 10.15574/SP.2023.135.87

For citation: Vorobiova OV, Kryvosheieva VV. (2023). Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 87-93. doi 10.15574/SP.2023.135.87.

Важливим чинником, що впливає на виникнення порушень метаболізму, є передчасні пологи. Порівняно з доношеними передчасно народжені є особливою групою дітей, у яких морфологія органів та їхні фізіологічні функції ще не повністю сформовані, а активність ферментів, пов'язаних із метаболізмом білків, є недостатньою, що призводить до порушень, у тому числі до блокування обміну деяких амінокислот. Перехід із внутрішньоутробного середовища, що призводить до зміни стану повної залежності від матері до незалежного позаутробного середовища, є, мабуть, найбільш різкою фізіологічною та метаболічною подією в житті. Народження та рання адаптація провокують формування значних змін у білковому та енергетичному обміні.

Концентрації амінокислот є біомаркерами білкового метаболізму. Вивчення їхніх структур та рівнів у недоношених немовлят може виявити метаболічні зміни, пов'язані із супутніми факторами. На сьогодні встановлено нормативні значення концентрації амінокислот у плазмі дорослих, немовлят і дітей старшого віку. Оскільки амінокислоти є важливими компонентами великої кількості життєво важливих сполук, порушення фізіологічного метаболізму білкової ланки може призводити до формування затримки зростання передчасно народженої дитини. Сформувано тези, що деякі фактори можуть впливати на скринінгові показники метаболічного статусу передчасно народжених дітей. Розуміння та інтерпретація метаболічного статусу забезпечує наукову основу та водночас містить реальні вказівки щодо підвищення якості виходжування передчасно народжених дітей з точки зору метаболізму. Метою дослідження було узагальнення літературних даних, розуміння особливостей метаболізму окремих амінокислот у передчасно народжених дітей, а також систематизація даних про зміни рівнів амінокислот на тлі перинатальної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасно народжені, амінокислоти, зростання.

Amino acid exchange as an integral part of the growth of preterm babies (literature review)

O.V. Vorobiova¹, V.V. Kryvosheieva²¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

An important factor influencing the occurrence of metabolic disorders is premature birth. Compared to full-term children, prematurely born children are a special group of children in whom the morphology of organs and their physiological functions are not yet fully formed, and the activity of enzymes associated with protein metabolism is insufficient, which leads to disorders, including blocking the metabolism of certain amino acids. Thesis has been formed that certain factors will influence screening indicators of metabolic status in prematurely born children.

The transition from the intrauterine environment, leading to a change from a state of complete dependence on the mother to an independent extrauterine environment, is perhaps the most dramatic physiological and metabolic event in life. Birth and early adaptation provoke the formation of significant changes in protein and energy metabolism.

Amino acid concentrations are biomarkers of protein metabolism, and studying their patterns and levels in preterm infants may reveal metabolic changes associated with contributing factors. To date, standard values for the concentration of amino acids in the plasma of adults, infants and older children have been established.

Since amino acids are important components of a large number of vital compounds, disruption of the physiological metabolism of the protein component can lead to growth retardation in a child born prematurely. Thesis has been formed that certain factors can influence screening indicators of metabolic status in prematurely born children. The purpose of the study was to summarize the literature data, understand the characteristics of the metabolism of individual amino acids in prematurely born children, and also systematize data on changes in amino acid levels against the background of perinatal pathology.

Understanding and interpreting metabolic status provides a scientific basis and at the same time provides real-world guidance for improving the metabolic quality of care for preterm infants.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: prematurely born, amino acids, growth.

Вступ

Важливим фактором, що впливає на виникнення порушення метаболізму, є передчасні пологи. Порівняно з доношеними передчасно народжені є особливою групою дітей, у яких морфологія органів та їхні фізіологічні функції ще не повністю сформовані, а активність ферментів, пов'язаних із метаболізмом білків, є недостатньою. Це призво-

дить до порушень, у тому числі до блокування обміну деяких амінокислот. Оскільки амінокислоти є важливими компонентами великої кількості життєво важливих сполук, порушення фізіологічного метаболізму білкової ланки може призводити до формування затримки зростання передчасно народженої дитини. Наразі сформувані тези, що певні фактори впливають на скринінгові показники метаболічного статусу в передчасно народжених дітей.

Мета дослідження — узагальнити літературні дані щодо розуміння особливостей метаболізму окремих амінокислот у передчасно народжених дітей; систематизувати дані щодо змін рівнів амінокислот на тлі перинатальної патології.

Перехід із внутрішньоутробного середовища, що призводить до зміни стану повної залежності від матері до незалежного позаутробного середовища, є, мабуть, найрізкішою фізіологічною і метаболічною подією в житті. Народження та рання адаптація провокують формування значних змін у білковому та енергетичному обміні [41].

Хоча переважна більшість новонароджених переходить у позаутробне середовище без ускладнень, у ряду немовлят, зокрема передчасно народжених, можуть формуватися значні соматичні та метаболічні проблеми [11]. Передчасно народжені діти мають менші шанси на виживання у зв'язку з високим ризиком формування патологій, пов'язаних із морфологічною та функціональною незрілістю органів і систем, із наявним енергетичним і нутритивним дефіцитом при народженні, який швидко прогресує на тлі наздоганяючого зростання та перинатальних стресових станів [11,41].

Їжа, її склад і спосіб надходження до організму новонародженого є основною рушійною силою, що впливає на його зростання та стан здоров'я загалом.

На перше місце в разі призначенні нутритивної підтримки з перших днів життя стає завдання забезпечення адекватного постнатального фізичного та когнітивного розвитку малюка, при цьому оптимальне зростання передчасно народженої дитини має продовжуватись або частково повторювати криву внутрішньоутробного зростання [49].

На всіх фазах фізичного і біохімічного дозрівання, але особливо в період розвитку плода та в постнатальному періоді ранньої адаптації немовляти, амінокислоти необхідні в цільових кількостях для синтезу структурних білків, ферментів і білкових гормонів, які є життєво важливими для процесу росту [25]. З точки зору харчування важливим аспектом білкового компонента є його амінокислотний склад, оскільки білки складаються з ланцюгів амінокислотних субодиниць, з'єднаних між собою пептидними зв'язками [37].

Важливість амінокислот не обмежується їхньою роллю як структурних компонентів білків,

оскільки багато з них мають дуже специфічне значення в небілкових метаболічних процесах [25,37,49].

Амінокислоти є незамінними попередниками в синтезі великої кількості азотовмісних сполук із широкими біологічними функціями [45]. Деякі з цих біоактивних сполук є нейротрансмітерами (γ -аміномасляна кислота, дофамін, серотонін), гормонами (адреналін, норадреналін, трийодтиронін, тироксин), вазодилаторами, сигнальними молекулами, антиоксидантами (глутатіон, креатинін, мелатонін, меланін і таурин), донорами метильних груп, а також ключовими регуляторами метаболізму, зростання, розвитку, імунної відповіді та здоров'я.

Метаболізм амінокислот змінюється при різних фізіологічних і патологічних станах, призводячи до зміни гомеостазу в цілому [43]. Концепція про функціональні амінокислоти дає змогу розглядати їх як модифікатори гомеостазу, що регулюють ключові метаболічні шляхи та сприяють поліпшенню стану здоров'я, оптимальному зростанню, нервово-психічному розвитку. Недостатність функціональних амінокислот здатна порушувати не лише синтез білка, але й гомеостаз загалом [31,46].

Пріоритетним для передчасно народженої дитини є отримання саме збільшеної кількості білків, оскільки вони в повному обсязі використовуються для синтезу нових тканин і є основними структурними та функціональними компонентами всіх клітин в організмі. Баланс між синтезом і деградацією білка є важливою детермінантою росту [32].

Класифіковано понад 100 амінокислот, з яких понад 20% беруть участь у синтезі білка, а менша половина вважається «незамінними». Класичним визначенням незамінних амінокислот є α -амінокислоти, вуглецевий скелет яких не може бути синтезований в організмі людини в достатній кількості для забезпечення базового фізіологічного метаболізму [4,21]. Тому вони мають входити до раціону у вигляді білка або у вільній формі або в інших сполуках. Хоча «замінні» амінокислоти загалом можуть синтезуватися з будь-якого адекватного джерела харчового азоту, саме дефіцит «замінних» амінокислот може виявитися важливим лімітуючим фактором недостатності білкового харчування і/або здатністю організму до його засвоєння [21].

Включення амінокислот до складу білків відбувається найбільш інтенсивно у феталь-

ний та неонатальний періоди. Відомо, що організм 24-тижневого плода складається з води на 90%, а новонародженої дитини — на понад 75%, причому $\frac{2}{3}$ її — за рахунок позаклітинного компонента. Тому перший період позаутробної адаптації характеризується втратою маси тіла недоношеного новонародженого за рахунок втрати рідини. Далі з першого тижня життя має місце проміжний пік інтенсивності процесу, що супроводжується стабілізацією маси тіла передчасно народженої дитини. Після другого тижня життя настає період відновлення маси тіла, під час якого при негативній динаміці антропометричних показників може сформуватися синдром постнатальної затримки фізичного розвитку внаслідок нутритивної недостатності, зокрема, обмеженого надходження амінокислот до раціону харчування передчасно народженої дитини [19,45].

Порушення білкового обміну, що характеризується накопиченням або дефіцитом окремих амінокислот у крові, може призводити передусім до недостатності соматичного зростання, ураження органів і систем і без того перевантаженого дитячого організму, з високим ризиком формування віддалених наслідків.

Дефіцит амінокислот, крім негативних наслідків для зростання в накопиченні білка, може призводити до таких несприятливих наслідків, як зниження в плазмі інсуліноподібного фактора зростання, порушень діяльності клітинних транспортерів глюкози та, отже, гіперглікемії, гіперкаліємії, енергетичного дефіциту клітини та ін. [47].

Зміни рівнів амінокислот, які є незначним для старшої дитини, можуть спричиняти непоправні порушення в плода та немовляти, які швидко ростуть [7].

Існують докази, як на тваринах, так і на людях, що затримка зростання через виснаження білка або амінокислот у ранньому неонатальному віці ніколи не може бути повністю виправленою, незалежно від того, наскільки адекватним є подальше харчування та стабілізація метаболічного статусу [9]. Хоча це спостереження стосується ростового зростання, воно викликає незрівнянно більше занепокоєння щодо розвитку центральної нервової системи (ЦНС). Мозок є унікальним органом із точки зору метаболізму білків і амінокислот, ряд авторів показують, що нервові клітини використовують саме амінокислоти та білки як джерело енергії, а не глюкозу [9,13,34].

Чи може порушення білкового обміну в дитинстві бути пов'язане з подальшим обмеженням здатності до навчання, на сьогодні не встановлено, однак існують припустимі дані, які підкреслюють важливість адекватного білкового харчування для фізіологічного дозрівання кожного органа передчасно народженої дитини [14,16,30].

Ряд амінокислот може мати особливе значення для передчасно народжених дітей, оскільки для цього контингенту характерна недостатність ряду специфічних ферментів, від функціональної активності яких залежить подальший обмін амінокислот, що надходять виключно з харчуванням [29,39].

Фенілаланін є незамінною ароматичною амінокислотою. Основними шляхами утилізації фенілаланіну є його використання для синтезу білка або його перетворення на тирозин системою фенілаланінгідроксилази [23]. Проте фенілаланін також може слугувати попередником для утворення катехоламінів адреналіну, норадреналіну та дофаміну шляхом необоротного гідроксилювання до тирозину. Ці катехоламіни беруть участь у багатьох фізіологічних процесах в організмі передчасно народженої дитини, до прикладу: в метаболізмі глюкози та ліпідів, регуляції артеріального тиску та серцевої діяльності. Швидкість синтезу та вивільнення катехоламінів у ЦНС і симпатoadреналових клітинах реагує на фізіологічні зміни концентрації тирозину, що може призводити до фізіологічних реакцій з високою активізацією нейронів [48]. Основними місцями гідроксилювання фенілаланіну є печінка і нирки. Враховуючи морфологічну та функціональну незрілість організму передчасно народженої дитини, попередні дані досліджень печінки людського плоду *in vitro* свідчать про знижену здатність плода людини перетворювати фенілаланін на тирозин. Що, своєю чергою, вказує на потребу підвищеного моніторингу рівнів цих амінокислот у передчасно народжених дітей [27,50].

Тирозин — це важлива амінокислота, яка є попередником медіаторів (дофаміну, норадреналіну, адреналіну), гормонів (тироксину) і меланіну. Транзиторна незрілість метаболічних ферментів, зокрема 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4HPPD), у поєднанні з високобілковим харчуванням потенційно може призводити до формування транзиторної тирозинемії (ТТ) і меншою мірою — до фенілаланінемії. ТТ потенційно описується як одне з найчастіших амі-

нокислотних порушень у дітей [10]. Дотепер залишаються невідомими епідеміологічні цифри як на національному, так і на міжнародному рівні. За даними окремих досліджень, ТТ частіше спостерігається в передчасно народжених (до 30%; приблизно 1:113), проте ризик виникнення в дітей, народжених доношеними, залишається на досить високому рівні (від 0,5–5%; приблизно 1:461). На сьогодні немає єдиних рекомендацій щодо безпечних норм рівнів тирозину в крові доношених і передчасно народжених дітей. В описах клінічних випадків катамнестичного спостереження пацієнтів із ТТ відмічається розвиток негативних неврологічних наслідків, у тому числі зниження нейролінгвістичних здібностей, інтелектуального дефіциту, труднощів із навчанням [1,12,40].

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (*branched-chain amino acids* — ВСАА), лейцин, ізолейцин і валін, були ретельно вивчені *in vivo* та *in vitro* через важливу роль лейцину в синтезі білка в скелетних м'язах [2,5]. Лейцин — це унікальна амінокислота, оскільки вона сприяє синтезу білка шляхом регулювання ініціації трансляції, пригнічує деградацію білка та стимулює секрецію інсуліну [6,15]. ВСАА метаболізуються шляхом оборотного трансамінування з утворенням відповідних α -кетокислот із розгалуженим ланцюгом, які, своєю чергою, зазнають необоротного декарбоксілювання, що каталізується кетодегідрогеназним комплексом із розгалуженим ланцюгом (*branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex* — ВСКДС). Регуляція стану активності ВСКДС є критично важливою для росту, відновлення тканин і підтримки білка в організмі. Визначено дві ізоформи амінотрансферази з розгалуженим ланцюгом (*branched-chain amino acid aminotransferase* — ВСАТ) у ссавців: мітохондріальна форма, яка експресується повсюдно, і цитозольна форма, яка експресується у великих кількостях у мозку, периферичних нервах. ВСАТ каталізує трансамінування ВСАА з α -кетоглутаратом і утворення ряду незамінних амінокислот, таким чином, бере участь у міжорганному транспортуванні азоту. ВСАТ, переміщуючи азот через різні метаболічні пули, відіграє важливу роль у його перерозподілі під час катаболізму та акреції білка. Також вважається, що саме амінокислоти з розгалуженим ланцюгом відіграють особливе значення в дозріванні ЦНС і розвитку нормальної стресової реакції [22,24,26,33].

Особливої уваги заслуговують сірковмісні амінокислоти, а саме метіонін, цистеїн і таурин. Ряд досліджень вказує на відсутність активності транссульфідного шляху метаболізму в печінці плода людини, таким чином, нездатність внутрішньоутробної дитини до синтезу цистеїну з метіоніну. Відповідно цистеїн належить до умовно незамінних амінокислот для плода та передчасно новонародженої дитини.

Метіонін, незамінна амінокислота, необхідна для синтезу білка, також є джерелом метильних груп для метилювання нуклеїнових кислот (метилювання ДНК при експресії різних генів), білка, біогенних амінів і фосфоліпідів [18,38]. Метаболізм метіоніну характеризується двома компонентами. Перший — це повсюдний цикл трансметилювання, у якому метіонін трансметилується до гомоцистеїну і реметилується назад. Цикл трансметилювання не призводить до катаболізму метіоніну, а скоріше дає змогу переносити метильні групи в різних метилтрансферазних реакціях і знову захоплювати метильну групу або з фолатзалежного одновуглецевого пулу (5-метилтетрагідрофолату), або з (незалежного від вітамінів) бетаїну. Кінцевим продуктом циклу трансметилювання є біологічно активна сполука S-аденозил-метіонін (SAM), яка також є універсальним донором метилу, що бере участь у численних метилтрансферазних реакціях [36].

Утворення метіоніну відбувається шляхом конденсації гомоцистеїну із серином з утворенням цистатіоніну, що каталізується цистатіонін- β -синтазою (*cystathionine- β -synthase* — CBS). Цистатіонін перетворюється на цистеїн, α -кетобутират та аміак за допомогою піридоксинавмісного ферменту цистатіонін- γ -ліази (*cystathionine- γ -lyases* — CGL). Вуглецевий скелет метіоніну окислюється в циклі ТСА через α -кетобутират і пропіоніл КоА, тоді як сульфгідрильна група конденсується із серином з утворенням цистеїну [28,36]. У дорослої людини шлях транссульфування має обмежений тканинний розподіл, обмежуючись печінкою, нирками, кишечником і підшлунковою залозою [28,36,44]. Низька маса тіла при народженні і/або недоношеність у поєднанні з високобілковим харчуванням можуть спричинити транзиторну гіперметіонінемію, через морфологічну та функціональну незрілість ферментативної функції печінки. Гіперметіонінемія є потенційним фактором ураження ЦНС із формуванням порушення інтелектуального розвитку малюка.

Таурин — не є типовою амінокислотою, оскільки, хоча він містить аміногрупи, вона не має необхідної карбоксильної групи. Таурин синтезується з метіоніну цистеїну. Дефіцит таурину може збільшувати глікокон'югати жовчних кислот і тим самим призводити до холестазу. Хоча причина неонатального холестазу багатофакторна, є дані, які вказують на те, що фізіологічний сталий рівень таурину може запобігати холестазу в передчасно новонароджених. Крім того, дефіцит таурину може призводити до ураження сітківки ока [8,42].

Глутамін є найпоширенішою заміною амінокислотою в крові та в пулі вільних амінокислот в організмі [3]. Він синтезується практично кожною тканиною в організмі, хоча лише деякі тканини, наприклад, скелетні м'язи, мозок і легені, виділяють його в кровообіг у значних кількостях. Він відіграє важливу роль у міжорганному обміні азоту та вуглецю і є первинним окислювальним паливом для ентероцитів і лімфоцитів. Крім того, глутамін є ключовим субстратом для виробництва аміаку в нирках, попередником для синтезу пуринів і піримідинів і, як припускають, відіграє певну роль у регуляції синтезу білка [23,35].

Рядом досліджень виявлено ключову роль глутаміну в метаболізмі кишечника. В ентероцитах глутамін зазнає кількох метаболічних перетворень, у результаті яких утворюються цитрат, лактат і вуглекислий газ як кінцеві продукти вуглецю, а також аміак, аланін і амінокислоти цитрулін і пролін як основні кінцеві продукти перетворення азоту. Глутамін швидко всмоктується в кишечнику і перетворюється на глутамат та аміак за допомогою глутамінази. За нормальних умов глутамін є кращим респіраторним паливом для клітин, що швидко проліферують, таких як ентероцити та лімфоцити. Він є регулятором кислотно-лужного балансу через амоній, а також важливим попередником нуклеїнових кислот, нуклеотидів, аміноцукрів і білка [20].

Оптимальний ріст клітин потребує кількох типів амінокислот, найважливішою з яких є саме глутамін. Ендогенний біосинтез глутаміну може бути недостатнім для потреб тканин на тлі метаболічного стресу передчасно народженої дитини. Передчасно народжені немовлята чутливі до дефіциту глутаміну. Кілька досліджень показують, що глутамін надзвичайно важливий, особливо для збільшення параметрів зростання, шлунково-кишкової системи, імунітету, про-

філактики алергічних реакцій, захворюваності та смертності. Крім того, дефіцит глутаміну може призводити до ураження лімфоїдної тканини кишечника, збільшення кількості плазматичних клітин, що продукують імуноглобулін А (IgA), зниження рівня секреторного фекального IgA (sIgA), а також посилення прилипання і транслокації бактерій із кишечника [17].

Аргінін — це амінокислота, необхідна для харчування плода та новонародженого, має вирішальне значення для детоксикації аміаку та синтезу надзвичайно важливих молекул (у тому числі креатин, оксид азоту та поліаміни) [17,20].

Значною аліментарною проблемою недоношених дітей є ризик формування дефіциту аргініну (гіпоаргініемія), що призводить до гіперамоніемії, а також серцево-судинної, легеневої, неврологічної та кишкової дисфункції. Дефіцит аргініну може спричинити високий рівень дитячої захворюваності та смертності, пов'язаної з передчасними пологами. Ряд досліджень свідчать, що кишковий синтез цитруліну та аргініну (основне ендогенне джерело аргініну) обмежений у недоношених новонароджених через знижену експресію генів ключових ферментів (наприклад, пірролін-5-карбоксилатсинтази, аргініносукцинатсинтази та ліази), тим самим зумовлюючи розвиток гіпоаргініемії. Є припущення, що низький рівень аргініну в недоношених новонароджених може підвищувати ризик формування некротичного ентероколіту через пригнічення імунітету, порушуючи при цьому критичні шляхи імунної відповіді [20,35].

Подальші дослідження рівня аргініну в передчасно новонароджених дітей дадуть змогу поліпшити розуміння механізмів, відповідальних за соматичне здоров'я і зростання передчасно народжених дітей.

Висновки

Концентрації амінокислот є біомаркерами білкового метаболізму. Вивчення їхніх рівнів у недоношених немовлят може виявити метаболічні зміни, пов'язані із супутніми факторами. Визначення концентрації амінокислот для аналізу метаболічних змін та виявлення кореляції між значеннями метаболітів, гестаційним віком, масою тіла при народженні, материнським і післяпологовим анамнезом, віком на момент взяття зразка, споживанням поживних речовин, а також клінічними, лабора-

торними параметрами та параметрами росту дають змогу оцінити харчовий статус і виявити важливі наслідки для здоров'я, зростання та нервового розвитку в майбутньому. Інтерпретація метаболічного статусу забезпечує наукову основу, водночас містить реальні вказівки

на підвищення якості виходжування передчасно народжених дітей з точки зору метаболізму. Це питання потребує подальшого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Adnan M, Puranik S. (2023, Jan). Hypertyrosinemia. [Updated 2022 Nov 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578205/>.
- Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, Wilkinson D, Selby A, Rankin D et al. (2010). Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr*. 2010a; 92: 1080–1088.
- Badurdeen S, Mulongo M, Berkley J. (2015). Arginine depletion increases susceptibility to serious infections in preterm newborns. *Pediatr Res*. 77: 290–297. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.177>.
- Beaufrère B. (1994). Protein turnover in low-birth-weight (LBW) infants. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). *Acta Paediatrica*. Supplement. 405: 86–92. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13404.x>.
- Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour CM, Jung RT, Rennie MJ. (1990). Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissues during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 259: E185–E194.
- Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour RT, Smith K, Rennie MJ. (1989). Increase in anterior tibialis muscle protein synthesis in healthy man during mixed amino acid infusion: studies of incorporation of [1-¹³C] leucine. *Clin Sci (Lond)*. 76: 447–454.
- Bonnar K, Fraser D. (2019). Extrauterine growth restriction in low birth weight infants. *Neonatal Netw*. 38: 27–33. doi: 10.1891/0730-0832.38.1.27.
- Chesney RW, Helms RA, Christensen M, Budreau AM, Han X, Sturman JA. (1998). The role of taurine in infant nutrition. *Advances in experimental medicine and biology*. 442: 463–476. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0117-0_56.
- Chien HC, Chen CH, Wang TM, Hsu YC, Lin MC. (2018). Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation. *Pediatr Neonatol*. 59: 168–175. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.08.003.
- Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G et al. (2017). Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet. Med*. 19: 1380–1395.
- Cleal JK, Lewis RM. (2008). The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human foetus. *Journal of neuroendocrinology*. 20(4): 419–426. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01662.x>.
- Columbus DA, Fiorotto ML, Davis TA. (2015). Leucine is a major regulator of muscle protein synthesis in neonates. *Amino acids*. 47(2): 259–270. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1866-0>.
- Cormack BE, Bloomfield FH. (2013). Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 98: F399–404. doi: 10.1136/archdischild-2012-302868.
- Denne SC, Poindexter BB. (2007). Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol*. 31: 56–60. doi: 10.1053/j.semperi.2007.02.005.
- Denne SC, Rossi EM, Kalhan SC. (1991). Leucine kinetics during feeding in normal newborns. *Pediatr Res*. 30: 23–27.
- Dessi A, Murgia A, Agostino R, Pattumelli MG, Schirru A, Scano P et al. (2016). Exploring the role of different neonatal nutrition regimens during the first week of life by urinary GC-MS metabolomics. *Int J Mol Sci*. 17: 265. doi: 10.3390/ijms17020265.
- Dixon M, MacDonald A, White F, Stafford J. (2015). Disorders of amino acid metabolism, organic acidaemias and urea cycle disorders. In *Clinical Paediatric Dietetics*. 4th ed. Shaw V., Ed.; Wiley: Chichester, UK: 381–525.
- Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C et al. (2021). Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J. Inherit. Metab. Dis*. 44: 566–592. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1682S>.
- Graham GG, MacLean WC, Jr Brown KH, Morales E, Lembcke J, Gastañaduy A. (1996). Protein requirements of infants and children: growth during recovery from malnutrition. *Pediatrics*. 97(4): 499–505.
- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M et al. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J. Inherit. Metab. Dis*. 42: 1192–1230.
- Hicks SD, Confair A, Warren K, Chandran D. (2022). Levels of Breast Milk MicroRNAs and Other Non-Coding RNAs Are Impacted by Milk Maturity and Maternal Diet. *Front. Immunol*. 12: 785217.
- Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P et al. (2006). Impact of Longitudinal Plasma Leucine Levels on the Intellectual Outcome in Patients with Classic MSUD. *Pediatr Res*. 59: 17–20. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000190571.60385.34>.
- Hogewind-Schoonenboom JE, Zhu L, Zhu L, Ackermans EC, Mulders R, Te Boekhorst B et al. (2015). Potreby u fenilalanini u donoshenykh i nedonoshenykh novonarodzhennykh, yaki kharchuiutsia enteralno. *Amerykanskyi zhurnal klinichnoho kharchuvannia*. 1016: 1155–1162.
- Huang L, Hogewind-Schoonenboom JE, van Dongen MJ, de Groof F, Voortman GJ, Schierbeek H et al. (2012). Methionine requirement of the enterally fed term infant in the first month of life in the presence of cysteine. *The American journal of clinical nutrition*. 95(5): 1048–1054. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.028779>.
- Kalhan SC, Bier DM. (2008). Protein and amino acid metabolism in the human newborn. *Annual review of nutrition*. 28: 389–410. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155333>.
- Kasinski A, Doering CB, Danner DJ. (2004). Leucine toxicity in a neuronal cell model with inhibited branched chain amino acid catabolism. *Brain Res Mol Brain Res*. 122: 180–187.
- Kryvosheieva VV, Vorobiova OV, Samoilenko IH. (2021). Stan problemy tranzytornykh porushen obminu rehovyn u novonarodzhennykh. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. Lypen veresen. 14; 1: 63–64.
- Lauinger L, Kaiser P. (2021). Sensing and Signaling of Methionine Metabolism. *Metabolites*. 11(2): 83. <https://doi.org/10.3390/metabo11020083>.
- Lin CJ, Geng GX, Peng ZR, Huang XT, Wu LL, Xu YQ et al. (2022). Characteristics of amino acid metabolism in preterm

- infants in Guangxi, China. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 24(2): 162–168. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2109149>.
30. Liu Q, Wu J, Shen W, Wei R, Jiang J, Liang J et al. (2017). Analysis of amino acids and acyl carnitine profiles in low birth weight, preterm, and small for gestational age neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 30(22): 2697–2704. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261395>.
31. Malloy MH, Gaull GE. (1979). Enteral protein and amino acid nutrition in preterm infants. *Seminars in perinatology*. 3(4): 315–320.
32. Micheli JL, Schutz Y. (1987). Protein metabolism and postnatal growth in very low birthweight infants. *Biology of the neonate*. 52; Suppl 1: 25–40. <https://doi.org/10.1159/000242737>.
33. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. (2002). Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 109: 999–1008.
34. Pages AS, Tandonnet O, Renesme L. (2017). Evaluation of a modification of the nutrition policy on the frequency of extrauterine growth retardation in premature newborns between 2012 and 2014. *Arch Pediatr*. 24: 925–933. doi: 10.1016/j.arcped.2017.07.010.
35. Parimi PS, Kalhan SC. (2007). Glutamine supplementation in the newborn infant, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 12; 1: 19–25. ISSN 1744-165X. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.10.003>.
36. Parkhitko AA, Jouandin P, Mohr SE, Perrimon N. (2019). Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species. *Aging cell*. 18(6): e13034. <https://doi.org/10.1111/accel.13034>.
37. Riedijk MA, van Goudoever JB. (2007). Splanchnic metabolism of ingested amino acids in neonates. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 10(1): 58–62. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280110183>.
38. Robinson JL, Bertolo RF. (2016). The Pediatric Methionine Requirement Should Incorporate Remethylation Potential and Transmethylation Demands. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 7(3): 523–534. <https://doi.org/10.3945/an.115.010843>.
39. Tan JBC, Boskovic DS, Angeles DM. (2018). The Energy Costs of Prematurity and the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) Experience. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 7(3): 37. <https://doi.org/10.3390/antiox7030037>.
40. Techakittiroj C, Cunningham A, Hooper PF, Andersson HC, Thoene J. (2005). High protein diet mimics hypertyrosinemia in newborn infants. *The Journal of Pediatrics*. 146; 2: 281–282. ISSN 0022–3476. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.013>.
41. Van den Akker CH, Van Goudoever JB. (2010). Recent advances in our understanding of protein and amino acid metabolism in the human fetus. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 13(1): 75–80. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328333aa4f>.
42. Van der Schoor S, Schierbeek H, Bet P et al. (2010). Majority of Dietary Glutamine Is Utilized in First Pass in Preterm Infants. *Pediatr Res*. 67: 194–199. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181c34609>.
43. Van Goudoever JB, van der Schoor SR, Stoll B, Burrin DG, Wattimena D, Schierbeek H et al. (2006). 7 Intestinal amino acid metabolism in neonates. *Nestle Nutrition workshop series. Paediatric programme*. 58: 95–108. <https://doi.org/10.1159/000095023>.
44. Verner A, Craig S, McGuire W. (2007). Effect of taurine supplementation on growth and development in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 4: CD006072. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006072.pub2>.
45. Waisman HA, Kerr GR. (1965). Amino acid and protein metabolism in the developing fetus and the newborn infant. *Pediatric clinics of North America*. 12: 551–572. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)31732-1](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)31732-1).
46. Waisman HA, Kerr GR. (1965). Amino Acid and Protein Metabolism in the Developing Fetus and the Newborn Infant. *Pediatric Clinics of North America*. 12; 3: 551–572. ISSN 0031-3955. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395516317321>. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)31732-1](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)31732-1).
47. Wu S, Ren L, Li J, Shen X, Zhou Q, Miao Z et al. (2023). Breastfeeding might partially contribute to gut microbiota construction and stabilization of propionate metabolism in cesarean-section infants. *Eur. J. Nutr*. 62: 615–631.
48. Yilmaz O, Cochrane B, Wildgoose J, Pinto A, Evans S, Daly A et al. (2023). Phenylalanine free infant formula in the dietary management of phenylketonuria. *Orphanet J. Rare Dis*. 18: 16.
49. Zello GA, Menendez CE, Rafii M, Clarke R, Wykes LJ, Ball RO, Pencharz PB. (2003). Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics. *Pediatric research*. 53(2): 338–344. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000046760.25817.0B>.
50. Zuvadelli J, Paci S, Salvatici E, Giorgetti F, Cefalo G, Re Dionigi A et al. (2022). Breastfeeding in Phenylketonuria: Changing Modalities, Changing Perspectives. *Nutrients*. 14: 4138.

Відомості про авторів:

Воробйова Ольга Володимирівна — д.мед.н., проф., пров.н.с. відділення неонатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди 8. <https://orcid.org/0000-0001-5199-0217>.

Кривошеєва Віра Вікторівна — асистент каф. педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького НМУ. Адреса м. Кропивницький, вул. Ю. Коваленка, 4А. <https://orcid.org/0000-0001-6252-8220>.

Стаття надійшла до редакції 07.09.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.