

УДК 547.466 : 612.395

СМЕСИ АМИНОКИСЛОТ В ПИТАНИИ ЧЕЛОВЕКА

В. М. Беликов и Т. Л. Бабаян

Использование смесей индивидуальных аминокислот вместо белка в питании человека явилось в последнее время объектом многих исследований. При этом ставилась цель не только изучить сам процесс ассимиляции аминокислот, но также выяснить вопрос о возможности их длительного применения в пищу. Широкое и долговременное использование смесей аминокислот в виде лечебного питания показывает, что эти смеси являются адекватной заменой пищевого белка и употребление их, по-видимому, не вызывает каких-либо нежелательных последствий. Рассматриваются также различные аспекты использования аминокислот для повышения питательной ценности неполноценных белков путем их балансирования. Однако, прежде чем сделать окончательные выводы о путях использования смесей аминокислот в питании, необходимы значительно более длительные и всесторонние исследования.

Здесь приведен обзор работ последних десяти лет.

Библиография — 164 наименования.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	828
II. Азотистый баланс и биологическая ценность белков, аминокислот и их смесей	829
III. Причины, обуславливающие различную утилизацию белка и аминокислотных смесей	833
IV. Определение потребности организма в аминокислотах	835
V. Роль неспецифического азота и его формы	836
VI. Смеси аминокислот, испытанные на человеке	838
VII. Аминокислотный дисбаланс, antagonизм и токсичность	841
VIII. Обогащение малоценных белков аминокислотными добавками	845
IX. Аминокислоты в медицине и, в частности, при парентеральном питании	847

I. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительная часть населения Земли, особенно в некоторых странах Азии, Африки и Латинской Америки испытывает хронический недостаток продуктов питания, главным образом белка, что приводит к высокой смертности детей как от самого недоедания, так и от вызываемых недоеданием меньшей сопротивляемости организма инфекционным заболеваниям и возможных генетических сдвигов. Из-за высокого темпа прироста населения этих стран положение все более ухудшается¹.

Интенсификация сельского хозяйства, использование белковых продуктов ранее не употреблявшихся в пищу, освоение богатств океана — таковы наиболее очевидные пути решения этой проблемы. Эти пуги имеют в своей основе экстенсивное ведение хозяйства, то есть собирание продукта с больших площадей. Помимо этого они неминуемо вызывают нарушение экосистем Земли².

Новым и перспективным путем получения продуктов питания является химический синтез. Если речь идет о белке, то это синтез аминокислот, их смесей, а если нужно и полимеров из минерального непище-

вого сырья^{3, 4}. Этот путь помимо прочего имеет то преимущество, что дает высокий выход продукции с единицы производственной площади.

Однако при рассмотрении возможности использования в пищу таких продуктов возникает ряд вопросов, касающихся физиологии и биохимии питания. Естественно, что прежде чем вводить в питание людей какие-либо синтетические рационы, необходимо выработать такие их составы, которые могли бы обеспечить нормальные функции организма человека, привыкшего на протяжении эволюции к пище растительного и животного происхождения. Это является исключительно сложной задачей.

С пищей в организм вносятся пластический материал и энергия. Хотя адаптивные возможности организма к различным источникам питания велики, но тем не менее они ограничены. Поэтому чрезмерное злоупотребление этой способностью может в определенный момент привести к нарушению функций регуляторных механизмов пищеварения, что и проявляется в виде самых разнообразных заболеваний при различных видах пищевой недостаточности и нарушениях пропорций питательных веществ в рационе. Организм способен за счет внутренних резервов сам исправить многие ошибки рациона, но не лучше ли углубить наши знания в области науки о питании с тем, чтобы максимально удовлетворить организм в необходимых ему веществах. Характер пищи в известной мере индуцирует выделение пищеварительных ферментов — их активность и количество.

Потребность в незаменимых индивидуальных компонентах пищи, в том числе и аминокислотах, обусловлена тем, что в организме отсутствуют ферментные системы, которые могли бы осуществлять их синтез из неспецифических промежуточных продуктов обмена веществ с достаточной скоростью. Поэтому необходимо провести тщательное изучение влияния незаменимых факторов питания как таковых на организм в целом прежде чем вводить их в рацион человека.

Целью настоящего обзора является рассмотрение работ, касающихся использования синтетических, или точнее мономолекулярных питательных веществ и, в первую очередь, аминокислот в питании человека.

II. АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БЕЛКОВ АМИНОКИСЛОТ И ИХ СМЕСЕЙ

Белок, попадая в организм человека, полностью гидролизуется в пищеварительном тракте до аминокислот, которые лишь в таком виде поступают в кровь и доставляются ко всем тканям и органам тела, где происходит синтез белка. Имеются данные о том, что введенные парентерально белки до их утилизации организмом также распадаются на аминокислоты⁵.

Поэтому ряд исследователей решили испытать непосредственно эффект введения в организм различных композиций аминокислот вместо белка.

Гринстейн, Оти, Бернбаум и Винитц⁶ в опытах на крысах показали, что диеты, составленные из химически чистых мономеров, могут поддерживать рост, воспроизводимость и жизнь экспериментальных животных на протяжении нескольких поколений.

В дальнейшем Винитц и др.⁷ показали возможность использования таких диет и для поддержания в норме жизни у здорового человека. В течение 19-недельного экспериментального периода 24 добровольца-мужчины в возрасте от 24 до 39 лет содержались на синтетическом рационе, состав которого приведен в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Растворимые диеты для питания человека *per os*

Вещество	Диета по Виннитцу *	Диета компании «Швейц Биоризерч Инк»
Углеводы	(г)	(г/л)
Глюкоза	550,0	418,1
Глюконо- δ -лактон	17,2	—
Глюконоальдегид	—	12,8
Аминокислоты		
Лизин·HCl	3,58	2,64
Лейцин	2,83	2,82
Изолейцин	2,42	1,78
Валин	2,67	1,96
Фенилаланин	1,75	1,29
Метионин	1,75	1,29
Тreonин	2,42	1,78
Триптофан	0,75	0,55
Аланин	2,58	1,90
Аргинин·HCl	2,58	1,90
Гистидин·HCl·H ₂ O	1,58	1,16
Глицин	1,67	1,23
Глутамин	9,07	5,0
Аспартат Na	6,40	4,05
Глутамат Na	—	3,83
Пролин	10,33	7,58
Серин	5,33	3,92
Тирозин этиловый эфир·HCl	6,83	5,03
Цистеин этиловый эфир·HCl	0,92	—
Водорастворимые витамины	(мг)	(м/л)
Аскорбиновая кислота	62,50	46,0
d-Биотин	0,83	0,58
B ₁₂	1,67	1,25
Инозит	0,83	0,59
d-Аминобензойная кислота	416,56	307,1
Тиамин·HCl	1,00	0,74
Ниацинамид	10,00	7,36
Пиридоксин·HCl	1,67	1,25
d-Пантотенат Ca	8,33	6,11
Фолиевая к-та	1,67	1,25
Холин битартрат	213,25	—
Холинхлорид	—	92
Рибофлавин	1,50	1,10
Жирорастворимые витамины	(мг)	(мг/л)
Витамин A ацетат	3,64	5,0
Витамин D	0,057	—
α -Токоферол ацетат	57,29	25,0
Кальциферол 40 МЕ/МГ	—	3,5
Менадион	4,58	2,1
Полисорбат 80	—	3,0
Этиллиноволеат	200	260
Соли и микроэлементы	(мг)	(мг/л)
Ацетат марганца·4H ₂ O	18,80	13,48
Ацетат меди·H ₂ O	2,50	1,84
Ацетат кобальта·4H ₂ O	1,67	1,23
Молибдат аммония·4H ₂ O	0,42	0,31
Бензоат цинка	2,82	1,49
Ацетат цинка	—	1,49
Иодистый калий	0,25	0,18
	г	
Гидроокись калия	3,97	—
Окись магния	0,38	—
NaCl	4,77	—
Глицерофосфат Na	5,23	—
Глюконат залесного железа	0,83	—
CaCl ₂ ·2H ₂ O	2,44	—
Бензоат натрия	1,00	—

* Все сухие вещества растворены в дистиллированной воде так, что концентрация раствора составляет 50—70%.

Физиологические наблюдения показали, что все они привыкли к таким диетам; у большинства на протяжении всего экспериментального периода поддерживался положительный азотистый баланс.

Принято считать, что субъект находится в азотистом балансе, когда количество азота, принятого с пищей (I), равно количеству азота, выхдящего из организма в моче (U), кале (F) и коже (S):

$$I = U + F + S$$

Если I превышает сумму ($U+F+S$), то имеет место положительный азотистый баланс, в противном случае — отрицательный.

Таким образом, азотистый баланс — основной критерий в оценке белкового состояния организма. Если организм длительное время пре-бывает в отрицательном азотистом балансе, это приводит к истощению его белковых запасов и впоследствии к смертельному исходу.

Для поддержания азотистого равновесия требуются разные количества различных белков. Если для поддержания равновесия белка требуется мало, то говорят о белке с высокой биологической ценностью. Вообще питательную ценность белка обуславливают два разных фактора: 1) перевариваемость и 2) биологическая ценность⁸.

Перевариваемость определяется отношением между рассосавшимися белковыми элементами и введенными. Она зависит от экзо- и эндо-клеточной протеолитической активности кишечника и способности всех кишок к абсорбции. Перевариваемость связана с необходимостью одновременного внесения всех незаменимых аминокислот в реакционную среду в процессе синтеза. Биологическая ценность (BV) указывает, какова пропорция между рассосавшимися и удержаными организмом белковыми элементами.

По классификации, принятой ФАО/ВОЗ⁹,

$$BV = \frac{\text{азот удержаный}}{\text{азот абсорбированный}}$$

Биологическая ценность зависит как от аминокислотного состава белка, так и от переваривания и транспорта питательных веществ.

По питательной ценности в первом ряду стоят белки материнского молока (90—97%), яиц, коровьего молока, сыра, мяса, рыбы (80—90%), дрожжей (77%). Далее идут зерновые и, наконец, пшеничная мука (54%).

Начатые еще в начале XX века Кельнером, Уиллском, Гопкинсом, Абергальденом, Осборном, Менделем и другими работы по изучению влияния отдельных аминокислот в белках на биологическую ценность белка, завершились систематическими работами Роуза, который как бы подвел итог выяснению роли белка в питании. Пищевое качество белка тесно связано с его составом, а именно с содержанием и соотношением незаменимых аминокислот. Роуз был первым исследователем, систематически изучившим влияние отдельных аминокислот на азотистый баланс. Техника азотистого баланса, впервые примененная им, и сейчас остается основой всех обменных опытов, проводимых с питанием человека смесями аминокислот¹⁰.

Хегстед¹¹ приводит различные варианты потребности человека в аминокислотах (табл. 2).

Нормы потребления аминокислот были предложены комитетом ФАО в 1957 г., а затем пересмотрены группой экспертов ФАО/ВОЗ в 1965 г.⁹. Эти же организации выдвинули в качестве критерия белкового питания отношение незаменимых аминокислот (E) к количеству общего азота

ТАБЛИЦА 2

Средние величины потребности в аминокислотах взрослых людей

Аминокислота	Для женщин (по Д. М. Хегстеду)		Опубликованные данные (по В. С. Роузу)		
	<i>мг/день</i>		для женщин	для мужчин	
	кол-во аминокислот, необходимое для поддержания нулевого азотистого баланса	кол-во аминокислот, необходимое для поддержания белка и азота 0,5 г/день		миним.	оптим.
Триптофан	168	270	157	250	1200
Фенилаланин в присутствии тирозина	258	550	220	300	—
Тreonин	375	1750	305	500	3600
Изолейцин	550	1700	450	700	3000
Лизин	545	1750	500	800	6000
Метионин (+ 500 мг цистина)	194	875	180	200	—
Метионин (+ 10 мг цистина)	700	3450	550	1100	—
Валин	622	1000	650	800	4200
Лейцин	727	2600	620	1100	5400

того или иного белка (Т). Отношение Е/Т выражают в *мг* незаменимых аминокислот на *г* общего азота.

Белки с высокой питательной ценностью имеют Е/Т — 3, средней — 2 и низкой — ниже 2.

По Роузу, потребность в белке сводится к двум источникам азота: 1) незаменимым аминокислотам, которые организм не может синтезировать и 2) неспецифическому добавочному азоту для синтеза других аминокислот и азотсодержащих соединений. Этот последний может состоять либо из одной аминокислоты, либо из смеси заменимых и незаменимых аминокислот. Он может быть представлен и в другой форме, например, в виде мочевины, диаммоний цитрата и т. п. Таким образом, организм животного и человека нуждается в незаменимом и заменимом азоте.

Сравнивая биологическую ценность природных белков и эквивалентные им смеси аминокислот, имитирующие их состав в качественном и количественном отношениях, некоторые исследователи полагали, что эффективность подобных смесей меньше, чем эффективность белка¹²⁻²¹. Такой вывод делали на основании, главным образом, уменьшения баланса азота, потери аппетита, сокращения приема пищи, задержки роста у молодых животных. Правомерен вопрос о том, в какой степени можно доверять выводам, сделанным на основании экспериментов над лабораторными животными с тем, чтобы перенести их на человека.

Еще Хегстед²² отметил, что имеется тесная зависимость между потребностью в аминокислотах у человека и у животных, так как различия в строении тела у них не так уж велики. Крыса, будучи более быстро растущим животным, чем человек, имеет более высокую общую потребность в питательных веществах. Кроме того, потребность крысы в метионине выше, что связано с ростом волосяного покрова. Также выше потребность в лизине (известно, что лизина требуется больше для роста, чем для поддержания баланса азота).

Однако утверждения о меньшей эффективности аминокислотных смесей, испытанных на животных, нельзя считать вполне достоверными, так как имеется большое число работ, доказывающих обратное²³⁻³².

Гугенхейм и Шмельцман³³ показали даже более высокую эффективность смеси по сравнению с белком. При содержании крыс на диете, состоящей только из смеси аминокислот, животные больше прибавляли в весе и имели более высокое содержание белка в сыворотке, а также больше азота и РНК в печени, чем животные, получавшие то же количество белка в виде казеина.

Сауберлих³² полагает, что хорошо сбалансированные смеси аминокислот могут полностью заменять белки в диете без задержки в росте.

III. ПРИЧИНЫ ОБУСЛОВЛЯЮЩИЕ РАЗЛИЧНУЮ УТИЛИЗАЦИЮ БЕЛКА И АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ

Эти противоречивые данные дали повод для выдвижения ряда гипотез, объясняющих возможную причину различной утилизации белка и аминокислотных смесей. Так, предполагалось, что скорости всасывания мономерных и полимерных веществ различны. Роуз и Кларк считают, что мономеры абсорбируются быстрее. Однако исследования последних лет показали, что продукты гидролиза пищевого белка всасываются с такой же скоростью, что и эквивалентные растворы мономеров³⁴. Причем, абсорбция происходит с равной и постоянной скоростью, строго координирована и имеет конкурирующий характер³⁵.

Была также высказана мысль о возможности использования аминокислот из смесей бактериальной флорой кишечника. Э. Абдергальден предположил, что время существования в кишечнике аминокислот, получающихся из белков, значительно меньше, чем при введении готовых смесей. Поэтому их и «перехватывают» бактерии, образуя при этом токсические вещества. Правда, Абдергальден не учел, что диаметр пор ворсинок так называемой «щеточной каймы» эпителия кишечника, где происходит заключительная стадия образования свободных аминокислот и гексоз, слишком мала (порядка 100—200 Å) для того, чтобы бактерии могли туда проникнуть. Поэтому-то аминокислоты из белка для них недоступны. Но при поступлении готовой смеси мономеров они неизбежно должны были бы поедаться бактериями. Этого мнения придерживается Уголов³⁶. Причиной отрицательных явлений в таком случае могли бы быть размножение бактерий, поступление в кровь аммиака, токсических аминов и нарушение сбалансированности диеты. Были высказаны опасения перерождения желудочно-кишечного тракта в связи с пониженной функциональной нагрузкой.

Другим следствием низкого молекулярного веса аминокислоты могут быть так называемые «осмотические эффекты», выражющиеся в расстройстве пищеварения, рвоте, поносах и т. д.^{37, 38}.

Шишова-Касаточкина и соавторы²¹ полагают, что содержащиеся в природных белках ростовые факторы, витамин В₁₂, витамин А₁, стрептогенины и т. п. обеспечивают большую пищевую эффективность белка. Кроме того, возможно, в смесях отсутствуют определенные связи, подобные белковым, снабжающие синтетические процессы в организме дополнительной энергией, выделяющейся при разрыве этих связей. Следствием этого является большая потребность в калориях при аминокислотной диете, чем при белковой. В этой же работе авторы показали на стерильных животных, что микрофлора кишечника не является препятствием для использования смесей аминокислот.

Другие авторы³⁹ считают возможным влияние белка на продуцирование ферментов в тонких кишках, а также действие его как агента, препятствующего инактивации этих ферментов.

Ряд исследователей связывает эффективность утилизации смесей с приемом общей энергии, общего азота и его качества. Уже давно было установлено, что при приеме смеси аминокислот человеком требуется ввести энергии в организм больше, чем при приеме казеина⁴⁰. В более поздних работах, проведенных на крысах, это наблюдение не подтверждилось⁴¹. Однако шесть лет спустя с целью изучения этого же эффекта была проведена работа Экрензом, Уилсоном и Уомеком³⁹. Они провели сравнительное питание казеином и смесью аминокислот, имитирующей казеин, двух возрастных групп крыс. Как для старых, так и для молодых животных, при низкокалорийном уровне приема не было разницы в приросте веса в зависимости от источника азота (из белка или из смеси аминокислот). Когда же крысы потребляли высококалорийный рацион, прирост веса животных был выше на казеиновом корме.

Кайс и Линксвиллер⁴² уже на людях показали существующую взаимосвязь между потребностью в определенном количестве незаменимых аминокислот и уровнем приема калорий. Так, с увеличением приема в день с 35 до 55 ккал на килограмм веса тела снизилась доля 8 незаменимых аминокислот, требовавшихся для поддержания положительного баланса азота.

Свендсайд⁴³ рассмотрела вопрос о влиянии общего количества азота диеты на потребность в незаменимых аминокислотах. Ряд исследований, проведенных на мужчинах в возрасте 60 лет, показал, что потребность в аминокислотах для этих людей возрастила с увеличением количества азота в диете. В экспериментах же на юношах и девушках такой закономерности не обнаружено. Как отмечает Свендсайд, этот вопрос представляет интерес в отношении установления связи между общим азотом, незаменимыми аминокислотами и возрастными потребностями в них.

Янг и Замора⁴⁴ показали, что уровень азота в диете мало влияет на рост, когда прием незаменимых аминокислот низок; при относительно высоких приемах, свыше 10% от общей диеты, лучший рост поддерживался при более высоких уровнях общего азота диеты. Отмечены положительные результаты от введения в аминокислотные смеси дополнительного количества аргинина, который ослабляет токсичность аммиака, возникающего при питании аминокислотными смесями. Ранотра и Джонсон³⁰ нашли, что при питании новорожденных крысят чистой аминокислотной смесью, эквивалентной белку, достигается приблизительно такой же прирост в весе, что и при питании белковой диетой. Такой прирост достигнут благодаря увеличению количества аргинина диеты в сравнении с ранее применявшимся. Оптимальная потребность в хлоргидрате аргинина, по-видимому, равна 0,5% от веса диеты.

Хепберн и Бредли³¹ подчеркивают защитную роль глютамина при применении аминокислотных диет. Он оказывает также детоксифицирующее действие.

Наилучший эффект в отношении увеличения веса растущих животных дала следующая смесь незаменимых аминокислот (в % от сухого рациона, все в L-форме): гистидин — 0,25, лизин — 0,90, триптофан — 0,11, изолейцин — 0,55, валин — 0,55, лейцин — 0,70, треонин — 0,50, метионин — 0,16, цистин — 0,34, фенилаланин — 0,42, тирозин — 0,30⁴⁵.

Несмотря на доказанную пригодность смесей аминокислот для питания опытных животных, особый интерес представляют все же составы, испытанные непосредственно на людях.

Рассмотрение литературы показывает, что во всех случаях, когда исследование пригодности аминокислотных смесей для питания производилось путем прямого эксперимента эквивалентность смесей аминокислот и белка не вызывала сомнений.

IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ ОРГАНИЗМА В АМИНОКИСЛОТАХ

Как уже отмечалось выше, основной техникой, принятой для выявления потребности в той или иной аминокислоте, является метод азотистого баланса. Помимо этого, многие исследователи, в частности Алмквист, считают, что имеется тесная зависимость между плазменными аминокислотами и уровнем белка в диете. Это могло бы, в свою очередь, послужить прямым методом для установления потребности в аминокислотах.

Точные методы количественного определения аминокислот (ионно-обменная и газовая хроматография, чувствительные аминокислотные анализаторы и т. п.) позволяют сравнить аминограмму плазмы с составом примен器ющихся смесей или белка.

Моррисон и др.⁴⁶ установили взаимосвязь между недостаточными по лизину диетами и уровнем лизина в плазме. Об аналогичных исследованиях сообщали Циммерман и Скотт⁴⁷ для плазменного и диетного уровня лизина, аргинина и валина.

На протяжении ряда лет этим же вопросом занимаются Мак-Лафлан и сотр.⁴⁸⁻⁵³. Они показали почти линейную зависимость между свободными аминокислотами плазмы и их уровнем в диете. Эти же исследователи приходят к заключению, что метод обнаружения плазменных аминокислот может быть применен для определения потребности в аминокислотах для человека.

Однако позже те же авторы⁵⁴ установили, что метод определения аминокислот крови для установления лимитирующих аминокислот диеты пригоден лишь при недостатке одной или двух лимитирующих аминокислот, но практически неудовлетворителен для предсказания множественной недостаточности аминокислот в рационе.

Интересные данные в этом отношении представила М. Свендсайд в своем докладе, прочитанном летом 1968 года в ИНЭОС АН СССР. Опыты проводили как на молодых людях — студентах колледжа (мужчинах и женщинах), так и на пожилых. Измерялся уровень аминокислот плазмы в постабсорбционный период у индивидов, получавших серию контрольных диет с разным количеством общего азота. При 7 г азота (т. е. 45 г белка) диеты у обеих возрастных групп наблюдался одинаковый средний уровень аминокислот плазмы, а также равная пропорция незаменимых аминокислот. Однако при 3,5 г азота в диете количество незаменимых аминокислот плазмы постепенно падало в течение 55 дней испытательного периода. В этом случае по мере уменьшения доли незаменимых аминокислот [E], заменимые [N] увеличивались в такой степени, что общее количество аминокислот в плазме крови оставалось прежним или немного увеличенным. При этом отношение E/N уменьшилось.

На основании этих опытов автор делает вывод о том, что понижение E/N отношения в плазме связано с продолжительным питанием низкобелковыми диетами.

Другие авторы⁵⁵ на шести женщинах также показали, что уменьшение отношения E/N в плазме до 0,3 и ниже свидетельствует о неадекватном белковом питании.

Вообще, отношение E/N может служить индикатором белкового пищевого статуса человека⁵⁷.

В работе чешских биологов⁵⁶ предложен упрощенный метод определения в плазме крови отношения E/N (так называемый тест Уайтхайда) у здоровых и больных людей.

Опыты Накагава и Мазана⁵⁸ на здоровых молодых людях показали определенные изменения аминограммы плазмы за счет увеличения количества свободных аминокислот, связанного с дефицитом белка или

свободных аминокислот в диете. Это явление может служить тестом субклинического состояния азотистого дефицита, указывающего на усиленный распад тканевых белков.

Конкретный же дефицит в какой-либо определенной незаменимой аминокислоте не был определен. Свендсайд провела исследование и в этом направлении. Измеряли плазменные аминокислоты вслед за приемом диет с дефицитом какой-либо одной аминокислоты. Было найдено, что при уменьшении количества лизина в диете приблизительно на половину от требуемого, уровень лизина в плазме не изменился. Даже при полном его отсутствии (меньше 100 мг в общей диете) не изменилось ни количество плазменного лизина, ни отношение Е/Н.

Аналогичные результаты были получены для фенилаланина и тирозина⁵⁹. Дефицит валина был изучен на двух субъектах. У одного наблюдалось уменьшение плазменного валина вслед за дачей 60% от уровня контрольного валина через 5 дней, тогда как у другого такое же уменьшение было отмечено к концу второго дня эксперимента. Из этого можно сделать вывод, что диетный дефицит одних аминокислот оказывает более быстрое воздействие на уровень этих аминокислот в плазме, чем других, что, вероятно, связано с разными метаболическими путями этих аминокислот.

Когда Роуз испытывал на людях различные аминокислотные смеси он отмечал, что дефицит некоторых аминокислот не оказывал заметного воздействия, тогда как дефицит других вызывал рвоту, потерю аппетита, раздражительность и т. д.

Интересно выяснить, связан ли дефицит диетных аминокислот, вызывающих эти симптомы у людей, с изменением их плазменного уровня. Тогда контролируя уровень аминокислот в плазме, можно было бы устранить эти нежелательные явления. При этом отмечается большое влияние правильного соотношения незаменимых и заменимых аминокислот (Е/Н) диеты на аминокислотный состав плазмы и рост животных.

Янг и Замора⁴⁴ нашли, что оптимальное соотношение Е/Н в диете лежит в пределах от 1,0—2,66. Харпер и Стацкий⁷⁰ считают возможным диапазон от 1 до 4.

Сваминатан и Даниэль⁶¹ в своем обширном обзоре, посвященном роли заменимых аминокислот в питании, приводят многочисленные данные в пользу соотношения Е/Н=1, т. е. такому, какое обнаружено в белке куриного яйца. Такое соотношение Е/Н предпочтительно в диете детей и растущих животных, у взрослых же баланс азота поддерживается при Е/Н=2:1.

Установлено⁶², что при более высоком содержании общего азота пищи максимальный рост достигается при меньшей доле незаменимых аминокислот. Таким образом, увеличивая уровень общего азота за счет недорогих неспецифических источников азота, можно достичь эффекта «сбережения» незаменимого азота, т. е. незаменимых аминокислот.

V. РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АЗОТА И ЕГО ФОРМЫ

Относительно невысокая потребность людей в незаменимом азоте допускает «разбавление» полноценного белка дешевыми формами заменимого азота.

Кремер⁶³ подчеркивает двойную функцию заменимого азота в организме: 1) снабжение необходимым материалом для синтеза азотистых соединений; 2) предотвращение использования незаменимого азота для указанных целей.

Возникает вопрос, в какой форме заменимый азот наиболее полно утилизируется организмом. Как было найдено, он может быть представлен либо в виде смеси всех заменимых аминокислот, входящих в состав того или иного естественного белка, либо в виде различных солей аммония, мочевины, либо одной аминокислоты и т. д.

Уотс, Бредли и Манн⁶⁴ исследовали взаимосвязь между ретенцией азота, экскрецией амиака и источником заменимого азота. Наилучшая ретенция была при питании смесью из 8 заменимых аминокислот: аланина, аргинина, глицина, гистидина, пролина, серина, аспарагиновой и глютаминовой кислот — в пропорциях, соответствующих их составу в говяжьем мясе. Большие потери азота с мочой отмечались во время приема пролина, гистидина или аргинина. Потери азота в моче были выше при питании одним аргинином и ниже при питании гистидином по сравнению со смесью заменимых аминокислот. Амиак в крови был выше при питании одним лишь глицином, по сравнению с питанием смесью аминокислот.

Эти данные согласуются с данными, приведенными в цитируемом выше докладе Свендсайд. На четырех взрослых субъектах была наглядно продемонстрирована непригодность замены смеси аминокислот одним лишь глицином. Зато смесь глицина и диаммоний цитрата (1:1) оказалась полноценным заменителем смеси 7—8 заменимых аминокислот.

С другой стороны, Снайдерман, Холт и др.⁶⁵ показали на грудных детях, что замена 74% азота молока лишь одним глицином, не сказалась отрицательно на интенсивности их роста.

Хаунг, Янг, Холарос и Скримшоу⁶⁶ из 9 мужчинах-студентах изучили степень, до которой белок говядины может быть изоазотно замещен на неспецифический азот. Этот последний (равные количества глицина и диаммоний цитрата) мог составлять до 20% основной диеты у всех 9 субъектов без нежелательных последствий.

Отмечена зависимость эффективности использования неспецифического азота от уровня общего азота⁶⁷.

Это же наблюдение подтвердили и Кайс, Шортридж и Рейнольдс⁶⁸: 6 молодых мужчин в течение трех экспериментальных периодов по 12 дней каждый получали 4 г, 6 г и 8 г общего азота в день, причем, 1,12 г азота в виде всех 8 незаменимых аминокислот и заменимых — цистина, глицина и диаммоний цитрата. Баланс азота был отрицательным при 4 г и 6 г общего азота. Увеличение приема азота с 4 до 6 г снижало дефицит азота в четырех случаях из шести, увеличение же приема азота с 6 до 8 г улучшало баланс во всех случаях.

Кайс с соавторами⁶⁹ изучили оптимальные количества неспецифического азота для удержания азота организмом взрослых людей, когда незаменимые аминокислоты были обеспечены цельным белком злаков. Лучшая ретенция азота была достигнута при уровне общего азота 12,68 г/день, 6,0 г которого составлял заменимый азот.

Ряд авторов уделяет большее внимание качественному составу заменимого азота, чем его количественному содержанию в диете. Было доказано, что не все источники заменимого азота равнозначны⁷⁰. Давно известны ключевые позиции глютаминовой кислоты в азотистом обмене, роль же оксипролина незначительна. Добавки серина и цистеина в ряде случаев оказывают даже токсическое действие⁷¹.

Положительную роль в эффективном применении аминокислотных смесей играет включение в них аспарагина^{72, 73}. Интерес представляет также мочевина как возможный источник пищевого азота. Имеются данные о том, что и человек, подобно животным, обладает ферментом уреазой, расщепляющей мочевину до амиака и CO₂⁷⁴.

Снайдерман и соавторы⁶⁵ изучили баланс азота и прирост веса тела у детей, получавших 1,1 г белка молока на 1 кг веса тела с добавкой мочевины в качестве источника заменимого азота. Результаты показали, что добавка мочевины способствовала увеличению веса тела и повышению ретенции азота. В то же время отмечено токсическое действие мочевины на организм человека⁷⁵.

По-видимому, мочевина все же не найдет широкого применения в синтетических рационах для человека.

Можно считать, что хотя роль заменимых аминокислот в белковом питании и изучалась достаточно подробно на животных и человеке^{65, 68, 76}, установление количественного взаимоотношения между незаменимыми и заменимыми аминокислотами в диете требует дальнейшей работы.

VI. СМЕСИ АМИНОКИСЛОТ, ИСПЫТАННЫЕ НА ЧЕЛОВЕКЕ

Харкер и др.⁷⁷ высказали предположение, что при изучении эффекта сбалансированности смесей их следует составлять по образцу состава тканей и плазмы тела.

Изучение различных комбинаций аминокислотных смесей, составленных в пропорциях по выбранным в качестве моделей естественным белкам в питании человека, является темой многочисленных публикаций.

Так, Кирк, Метни и Рейнольдс⁷⁸ в опытах на 6 женщинах показали более высокую эффективность смеси аминокислот, взятой в пропорциях таких же, в каких они содержатся в белках молока и арахиса по сравнению с эффективностью набора аминокислот, предложенного ФАО. Левертон и Стил²⁶ в аналогичных опытах на том же числе пациенток не нашли какого-либо отличия в ретенции азота для двух аминокислотных диет: одной по образцу ФАО, другой — по образцу белка овса с добавкой лимитирующих аминокислот. Подобное же сравнение провели и Свэндсайд, Гаррис и Татл⁷⁹. На 10 молодых женщинах (18—25 лет) они изучили влияние диет, составленных из смеси чистых аминокислот по образцу ФАО и по образцу куриного яйца. Данные приведены в табл. 3.

Лучшая ретенция азота отмечена на аминокислотной смеси, составленной по образцу яйца, однако, различия в балансах невелики на обеих смесях. Было найдено явное различие между мужчинами и женщинами.

ТАБЛИЦА 3

Соотношение аминокислот и дневные приемы незаменимых аминокислот по ФАО и по набору аминокислот белка яйца

L-Аминокислоты	Соотношение аминокислот, триптофан-1		Прием триптофана = 240 мг	
	ФАО	яйцо	ФАО, г/день	яйцо, г/день
Триптофан	1,0	1,0	0,24	0,24
Изолейцин	3,0	3,7	0,72	0,89
Лейцин	3,4	5,4	0,81	1,30
Лизин	3,0	5,4	0,72	1,09
Метионин и цистин	3,0	3,7	0,81	0,99
Фенилаланин и тирозин	4,0	4,7	0,96	1,13
Тreonин	2,0	3,1	0,48	0,74
Валин	3,0	3,9	0,72	0,93
Общий незаменимый азот	—	—	0,63	0,86

в потребности общего незаменимого азота. Кроме того, авторы подтвердили в опытах с женщинами свои прежние наблюдения над мужчинами, а именно, что потребность в незаменимом азоте ни в коей мере не связана с весом тела. Для женщин установлены пределы потребности незаменимых аминокислот от 0,65 до 0,85 г в день, а для мужчин — от 1,0 до 1,3 г в день.

Однако пока неизвестно, связаны ли эти отличия с разными потребностями во всех аминокислотах или только в какой-либо одной из них.

Кларк и др.⁸¹ показали, что потребность в лизине одинакова для обоих полов. Таким образом возможно, что потребность в незаменимых аминокислотах у мужчин выше, чем у женщин за счет некоторых специфических аминокислот.

В работе других авторов⁸⁰ показано, что увеличение содержания незаменимых аминокислот в диете шести здоровых мужчин от 1,1 до 5,5 г в день (при общей суточной дозе 6 г азота) сопровождалось прогрессирующим увеличением задержки азота в организме (в среднем на 1,9 г азота в день).

Уотс, Тольберт и Раф⁸² в опытах на молодых мужчинах сравнили эффективность применения трех наборов аминокислотных диет: 1) по стандартному образцу ФАО, 2) модифицированной диеты ФАО и 3) по образцу белка пшеничной муки. Прием общего азота во всех случаях составил 10 г. Показано, что первые две диеты имеют одинаковую биологическую ценность. Когда же в наборе по ФАО и в наборе по модели пшеничной муки обеспечивали сравнимые количества лизина, этой лимитирующей аминокислоты пшеничной муки, ретенция азота у обеих групп мужчин была одинаковой. В этой же серии опытов установлены пределы потребности в общем незаменимом азоте, обеспечивающем слабый положительный баланс азота у мужчин от 0,63 до 0,84 г в день, т. е. ниже, чем это показала Свендсайд, однако выше минимальной потребности по ФАО, предложившей 0,48 г в день.

По данным Свендсайд и др.⁸³, баланс азота у людей, принимавших незаменимые аминокислоты в тех же соотношениях, что и в плазме, оказался отрицательным. Было установлено, что в плазме концентрации валина и лизина относительно выше, чем в пищевых белках, а содержание изолейцина и лейцина ниже, и это, по-видимому, не является оптимальным для анаболических процессов в организме.

В качестве примера успешно применяемой аминокислотной диеты можно привести ту, которую испытали Кларк, Фьюгейт и Аллен⁸⁴.

Помимо незаменимых аминокислот (взятых в пропорциях по Роузу) диета содержала 130—140 г белой муки (в виде бисквитов и кексов), а также обезвоженное молоко, кукурузный крахмал, сахар, консервированные фрукты. Общая калорийность 2100—3250 ккал.

Заменимый азот составляли (мг в день):

аргинин	—620	аспартатовая к-та	—850
гистидин	—330	глицин	—580
аланин	—490	серин	—800
пролин	—1820	глутаминовая к-та	—5810

Количество общего азота в разных сериях опытов составляло 4,5; 6 и 9 г. Количество основной смеси незаменимых аминокислот было увеличено в 1,0; 1,5; 2,0 и 2,5 раза, и соответственно средний азотный баланс составил: +0,07; +0,22; +0,56 и +0,72.

Оказалось, что как 6, так и 9 г ежедневной дозы общего азота вполне достаточно для поддержания положительного баланса азота, а 4,5 г явно недостаточно.

В своем дальнейшем исследовании Кларк с соавторами⁸⁵ изучили влияние увеличения в смеси количества лизина на ретенцию азота. К смеси (вместо 1780 мг в день лизина) добавляли следующие его количества: 2900, 1800, 2700 и 3600 мг в день. Лучшая ретенция азота отмечена при уровне лизина 3600 мг в день. Очень ценные данные представили Накагава, Такахashi и др.⁸⁶, изучавшие синтетические аминокислотные диеты на детях. Б ранее опубликованных работах этих авторов была установлена минимальная потребность детей школьного возраста в каждой незаменимой аминокислоте, определенной отдельно⁸⁷. Затем были составлены смеси этих же аминокислот. Испытанию подвергались 5 мальчиков в возрасте 10—12 лет. Испытания продолжались в течение 24 дней. Основная диета содержала смесь аминокислот, кукурузный крахмал, кукурузное и сливочное масло, минеральные соли и витамины. Весь эксперимент был проведен в 2 периода: в первый период прием общего азота составил 12,25 г, а во второй 10,23 г. Прием энергии от 53 до 73 ккал на 1 кг веса тела. Данные приведены в табл. 4. Все дети остава-

ТАБЛИЦА 4

Аминокислотный рацион детей (12-летних мальчиков)

Аминокислота	Дневной прием, г	Содержание N, %	Аминокислота	Дневной прием, г	Содержание N, %
Незаменимые L-аминокислоты					
Изолейцин	1,00	0,107	Аланин	9,22	1,449
Лейцин	1,50	0,160	Аргинин	10,81	3,476
Лизин	1,60	0,307	Аспарагиновая кислота	10,76	1,132
Метионин	0,80	0,075	Глутаминовая кислота	10,76	1,024
Фенилаланин	0,80	0,068	Глутамат Na	12,50	1,035
Тreonин	1,00	0,118	Глицин	7,65	1,420
Триптофан	0,12	0,017	Гистидин	1,00	0,271
Валин	0,90	0,108	Пролин	4,61	0,561
			Серин	6,92	0,922
			Общий азот	12,250	g
Заменимые аминокислоты					

лись здоровыми, сохраняя постоянный вес и хороший аппетит. Средняя ретенция азота колебалась от +0,68 до +1,36 г в день. Но, как подчеркивают авторы, детям недостаточен просто положительный баланс азота, им еще необходим дополнительный азот для роста и развития.

Если принять во внимание, что в теле 10—12-летних мальчиков содержится 3% азота и что они прибавляют в весе 3 кг в год, то ретенция азота должна увеличиваться на 90 г в год, т. е. на +0,25 г в день. Однако следует добавить дополнительно 50%, т. е. +0,38 г в день, в качестве запаса.

Сравнивая полученные этими авторами данные с величиной +0,38 г в день, можно убедиться, что испытанные аминокислотные смеси вполне пригодны для поддержания жизни детей в норме.

Необходимость присутствия аргинина в диете пока остается под вопросом. Удаление аргинина из диеты не сказалось на балансе азота, а также не вызвало никаких клинических нарушений. В отношении гистидина авторы не разделяют мнения Албанезе, считающего его незаменимой аминокислотой для детей. Отсутствие гистидина в диете в течение 15 дней эксперимента не отразилось на балансе азота.

Об успешном применении аминокислотных диет в питании детей свидетельствует также Кабальска⁸⁸. Особенно эффективны смеси аминокислот в питании грудных детей⁸⁹.

Абернати и др.⁹⁰ изучили баланс азота на 58 девочках в возрасте 7—9 лет, дневные дозы общего азота для которых составляли 86—460 мг/кг веса тела. Автор приводит данные о наименьшем уровне незаменимых аминокислот, которые необходимо дать с диетой для того, чтобы поддержать баланс азота в норме (в мг на кг веса тела в день):

изолейцин	—24	фенилаланин	—28
лейцин	—45	треонин	—20
лизин	—29	триптофан	—4,9
метионин + цистин	—21	валин	—31

Эти данные были получены по крайней мере на 6 испытуемых, чьи дневные приемы азота составляли 104—135 мг/кг веса тела.

Американская компания «Шварц Биоризерч Инк» выпускает в продажу синтетические диеты, которые представляют собой водные растворы химически чистых ингредиентов с 50%-ным содержанием сухих веществ. Они предназначены для экспериментального питания как лабораторных животных, так и людей. Диеты выпускаются в бутылках или в ампулах, и по желанию могут быть отдушены. В табл. 1 приводится состав одной из диет, применяемой для питания человека. Калорийность диеты 1,9 кал/мл. Удельный вес раствора 1,18—1,20, рН 4,85. При приготовлении подобных диет большое значение имеет порядок растворения компонентов.

VII. АМИНОКИСЛОТНЫЙ ДИСБАЛАНС, АНТАГОНИЗМ И ТОКСИЧНОСТЬ

При составлении искусственных аминокислотных диет особое внимание следует уделить изучению явления так называемого дисбаланса — нарушения оптимального соотношения аминокислот в рационе, которое может возникнуть как при избытке, так и при недостатке той или иной аминокислоты. Проблему дисбаланса очень детально изучили Харпер и Роджерс^{91—94}. Дисбаланс выражается в ряде симптомов, характерных для нарушения питания, а именно: в приостановке роста растущих и нарушении азотистого равновесия взрослых организмов, в жировом перерождении печени, увеличении лейкоцитов в крови, альбуминурии, зачастую в судорогах, в рвоте, тошноте и других нежелательных проявлениях.

Некоторые авторы полагают, что дисбаланс наступает и тогда, когда к диете добавляют даже небольшой избыток одной или нескольких аминокислот. Такой дисбаланс обычно менее опасен, чем при отсутствии какой-либо аминокислоты. Харпер вообще не считает это состояние дисбалансом, а относит его за счет антагонизма и токсичности аминокислот.

Сауберлих⁹⁵ провел сравнительное изучение токсичности и антагонизма 19 аминокислот, скормленных при разных условиях крысятам-отъемышам. Все 19 аминокислот давались в количестве 5% от веса диеты, при общем низком уровне азота. За исключением аланина, все аминокислоты вызывали задержку роста различной степени.

Избыток метионина вызвал наиболее острый токсический эффект. За ним следуют в убывающем порядке: триптофан, аспарагиновая кислота, гистидин, тирозин, фенилаланин, цистин, лейцин, валин, изолейцин, глицин, аспарагин, аргинин, лизин и треонин. Глутаминовая кислота, пролин и серин вызвали лишь слабую задержку роста.

Антагонизм может быть выражен при взаимодействии следующих пар аминокислот: лейцин — изолейцин, изолейцин — валин, изолейцин — фенилаланин, фенилаланин — валин, фенилаланин — треонин, аргинин — лизин.

Включение избытка лейцина в казеиновую диету⁹⁴ задерживает рост. Добавка изолейцина и валина, каждый из которых не является лимитирующим в этой диете, предотвращает или уменьшает задержку роста, в то время как добавка лимитирующей аминокислоты — треонина — влияния не оказывает. Отсутствие ответа на добавку лимитирующей аминокислоты позволяет отличать антагонизм от дисбаланса. Таким образом, антагонизм — это устранение вредного эффекта избытка одной аминокислоты другой, схожей с ней по структуре аминокислотой, но не являющейся лимитирующей в данной диете.

Аминокислоты — антагонисты в силу сходства в их строении, вероятно, мешают друг другу во время транспорта в клетки и нарушают ферментное равновесие, необходимое для белкового синтеза.

Токсические реакции организма варьируют, включая приостановку роста, а также необратимые функциональные и органические нарушения в ряде органов. Так, диетный избыток тирозина (более 3%) вызывает острое заболевание глаз и лап у молодых растущих крыс⁹⁴. Избыток метионина полностью подавляет рост и вызывает атрофию клегок некоторых органов. Избыток фенилаланина вызывает нарушение функции мозга⁹⁵.

Дулан, Харпер и др.⁹⁶ наблюдали тяжелую токсическую реакцию у человека, выразившуюся в аммиачной интоксикации при внутривенном введении 5% раствора глицина.

Имеются данные⁹⁷ о том, что моно-Na-глутамат, широко используемый в китайской и японской кухне в качестве вкусовой добавки к различным блюдам, вызывает болезнь, названную «синдром китайского ресторана», выражющуюся в головных болях, ощущениях жжения в желудке и повышенном давлении. Такое действие моно-Na-глутамата связано с определенной дозировкой. Существуют значительные отклонения в оральных пороговых дозах для различных индивидов. Синдром вызывают следующие вещества: моно-Na-глутамат (3 г), моно-K-L-глутамат (4 г), DL-глутаминовая кислота (5 г), L-глутаминовая кислота (5 г). Синдрома не вызывают: моно-Na-D-глутамат (7 г), моно-Na-L-аспартат (5 г), NaCl (10 г) и глицин (5 г). При внутривенном применении моно-Na-глутамата симптомы возникают уже при дозе 50 мг. Однако имеются сомнения, не вызваны ли эти эффекты повышенной чувствительностью испытуемых субъектов.

Имея в виду, что L-глутаминовая кислота является нормальным продуктом обмена веществ, официальные международные медицинские организации высказались против каких-либо ограничений в употреблении глутамата натрия в качестве вкусовой добавки⁹⁸.

Приведенные выше примеры проявления токсичности аминокислот на организме животных и человека выдвигают задачу уточнить дозировки, не дающие острой токсичности.

Под острой токсичностью подразумевают смерть всех животных, получивших летальную дозу (*DL*) аминокислот. Доза, которая привела к смерти 50% животных, получавших испытуемые диеты, считается также летальной, обозначается *DL*₅₀ и определяется следующим образом:

$$DL_{50} = x_s - d (\Sigma p - 1/2)^{99}$$

в которой: *x_s* — доза, при которой все животные погибают; *d* — интервал между назначеными дозами; *p* — отношение числа умерших животных к определенной дозе; Σp — сумма всех отношений чисел умерших животных ко всеменным им дозам⁹⁹.

Уже в 1955 г. Гринстейн и сотр.¹⁰⁰ выдвинули проблему острой токсичности при сравнении *L*- и *D*-форм аминокислот. Ниже приводятся

примеры сравнительной токсичности *DL*-, *D*- и *L*-форм некоторых аминокислот:

Аминокислота	<i>DL</i> ₅₀ , г/кг для		
	<i>DL</i> -	<i>L</i> -	<i>D</i> -
Метионин	5,95±0,04	4,3	5,2
Треонин	5,85±0,04	3,1	5,3
Валин	6,25±0,05	5,4	6,1

Как отмечает Молль⁹⁹, в отношении острой токсичности рацемические формы менее токсичны, чем *L*-формы. На основании данных многочисленных опытов на лабораторных животных автор делает вывод, что даже сильные нагрузки *D*-изомеров оказывают меньшее токсическое действие, чем соответствующие *L*-формы аминокислот. Эти выводы находятся в противоречии со взглядами Эльвехьема, признающего особую токсичность рацемических аминокислот¹⁰¹.

По всей вероятности, *D*-изомеры не оказывают никакого неблагоприятного воздействия, а просто остаются неиспользованными в организме.

Сауберлих также показал, что *D*-изомеры менее токсичны, чем *L*-формы. *DL*-аспарagineвая кислота, однако, вызывает больший вредный эффект, чем ее *L*-изомер. Триптофан одинаков в проявлении токсичности, как в *L*-, так и в *D*-формах⁹⁵.

Исследования в этом направлении должны быть продолжены в первую очередь, так как широкое использование аминокислот в пищевой промышленности станет возможным лишь при условии точного установления норм аминокислот в рационе, не дающих никаких острых или хронических токсических эффектов.

Штенберг и Игнатьев¹⁰², рассматривая основные принципы изучения токсичности, рекомендуют проводить опыты для большей надежности на трех видах животных, одним из которых должен быть грызун. Необходимо вводить в опыт большое количество животных в каждой группе: не менее 100 мышей, 50 крыс, 100 цыплят, 25 морских свинок, 3 собак и 15 кроликов. Заключительный этап исследований — опыты на добровольцах (10—20 человек), которые в течение 10—30 дней должны получать испытуемую диету.

Большой интерес представляет обнаружение начальной стадии изменений, произошедших в организме под влиянием экспериментального рациона.

Санауяя и Рио¹⁰³ в коротком опыте на крысах провели биохимические исследования с целью различить начальную стадию изменений от принятия несбалансированной аминокислотной смеси. Было отмечено увеличение белка, аминного азота и содержания треонина в печени. Вероятно, начальный дисбаланс бывает связан с более быстрым белковым синтезом в печени, а также с увеличением содержания гликогена в ней. Это же явление наблюдали и другие авторы^{104, 105}.

L-Триптофан вызывает накопление нейтральных жиров в печени в течение 2,5 часов после его введения в организм крыс. Введение других аминокислот, таких, как *L*-метионин, *L*-лизин, *L*-тироzin и *L*-триеонин, не увеличили количества жира в печени. Поступление в организм АТФ, АДФ, АМФ, аденоцина либо фолиевой кислоты одновременно с *L*-триптофаном предотвращает ожирение печени. По-видимому, ожирение, вызванное *L*-триптофаном, связано с уменьшением АТФ, действие которого подавляется при введении *L*-триптофана.

Хантер и др.¹⁰⁵ наблюдали увеличение гликогена печени при питании с добавками глицина и *L*-тирофина. Оно снималось включением в диету *D*-тирофина.

Мурата и соавторы¹⁰⁶ отмечают благоприятствующую для снятия ожирения печени, вызванного дисбалансной диетой, роль *L*-треонина (но не *D*-треонина), в количестве 0,2% от веса диеты.

Метаболическую перестройку в качестве ответной реакции на потребление несбалансированной аминокислотной смеси у человека изучал Солиман¹⁰⁷.

Все исследователи, изучающие аминокислотный дисбаланс, отмечают положительную роль добавочного белка, введенного в рацион.

Харпер и др.¹⁰⁸ в опытах на крысятках-отъемышах показали, что при трех уровнях белка в рационе (6, 9 и 12%) количество белка (12%) устраняет вредный эффект избытка в диете гистидина и тирозина. Такое же действие оказывает добавочный белок и при избытке метионина и треонина.

Само по себе высокое содержание аминокислот в диете не оказывает токсического влияния¹⁰⁹. В самом деле, крысы могут переваривать большое количество аминокислот в 80—90%-ных по белку рационах без заметных задержек в росте. Это же наблюдение можно подтвердить на примере пищи людей-эвенков, в рационе которых содержится до 200 г белка в сутки.

Некоторые австралийцы, гаучо из Южно-Американских степей и племени масаи из Центральной Африки сохраняют хорошее самочувствие при 250—300 г белка в день.

Характерный признак дисбаланса — уменьшение потребности в пище. Подчас бывает трудно заключить, связано ли уменьшение эффективности приема азота непосредственно с токсическим эффектом, либо это вторичный фактор, тогда как первичный — уменьшение потребности в пище.

Стимуляция приема пищи и роста может быть достигнута введением инсулина¹¹⁰, кортизола¹¹¹, а также содержанием животного в условиях пониженной температуры¹¹². Из этого можно заключить, что главная причина задержки роста у животных, получавших несбалансированные диеты, — уменьшение потребности в пище.

Снижение потребления корма может дойти до 50%¹¹³. Лианг и Роджерс делают вывод о том, что, по-видимому, в центральной нервной системе имеются рецепторы, чувствительные к концентрации незаменимых аминокислот в плазме крови.

Положительную роль при использовании несбалансированных диет играет аргинин^{114, 115}. Аргинин снижает дисбаланс, вызванный избытком следующих аминокислот: лизина, тирозина, гистидина, глицина, метионина, цистина, валина, треонина, изолейцина, фенилаланина. Добавка аргинина в количестве 0,3—2,0% от веса рациона облегчает дисбаланс от перечисленных выше аминокислот, но не снимает дисбаланс, вызванный триптофаном, лейцином и глутаминовой кислотой.

Хеберн и Бредли³¹ также подтверждают мысль о том, что функция аргинина и глутаминовой кислоты заключается в ослаблении потенциальной токсичности амиака, возникающей при питании большим количеством аминокислот. Причем, глутамин в этом отношении более эффективен, чем глутаминовая кислота.

Попытки определить роль аргинина в процессе детоксикации избытка аминокислот пока что были безуспешными.

Явления дисбаланса с течением времени идут на убыль, что свидетельствует о постепенной адаптации организма.

VIII. ОБОГАЩЕНИЕ МАЛОЦЕННЫХ БЕЛКОВ АМИНОКИСЛОТНЫМИ ДОБАВКАМИ

Необходим учет аминокислотной сбалансированности и при добавке синтетических аминокислот к малоценным растительным белкам, таким, как пшеница, кукуруза, рис, просо и т. д. с целью повысить их биологическую ценность. Подобные добавки являются ценным вкладом аминокислот в питание человека.

Как отмечает Мак-Ферсон¹¹⁶, для покрытия дефицита в пищевых продуктах к 1980 г. потребуется дополнительно производить 18 млн. т жиров, 9,9 млн. т животных белков и 11,4 млн. т аминокислот. Общее количество аминокислот, необходимых для добавок в пищу человека, в слаборазвитых странах 0,5—1,0 млн. т/год. Общее потребление белка в Азии, Африке и Центральной Америке достигает только 48—54 г в день на человека, в то время как минимальная потребность в нем 60 г. Наибольший мировой дефицит ощущается для трех незаменимых аминокислот — метионина, лизина и триптофана.

В 1966 г. Американское химическое общество¹¹⁷ широко рассмотрело вопрос об источниках дополнительного белка. В качестве таких источников были предложены: различные масличные культуры (хлопковое семя, арахис, кокосовые орехи, сезам, кунжут, подсолнечник и др.), обмолоченные фракции пшеницы, ранее шедшие в корм скоту, обезжиренное сухое молоко, различные белковые концентраты, как, например, рыбнобелковый или соевый концентраты.

Особо был рассмотрен вопрос об аминокислотных добавках и отмечено их преимущество по сравнению с применением белковых концентратов в качестве обогатителя малоценных белков. Аминокислоты — химически чистые вещества, их добавляют в небольших количествах, поэтому они не могут повлиять на органолептические свойства белков злаков. При этом качество белков злаков повысится, их усвояемость будет выше в результате лучшей сбалансированности аминокислот. Количество же добавок будет меньше, чем если бы добавляли белковые концентраты.

Практические количества добавок каждой аминокислоты в пищу человека нуждаются пока еще в уточнении.

Продолжительные опыты на человеке помогут выявить необходимые количества для такого обогащения. Хау и др.^{118, 119} показали, что аминокислотные добавки, включающие лизин, триптофан, треонин, повышают качество белков, например злаков, делая их эквивалентными казеину.

Количества используемых аминокислот колеблются в пределах 0,1—0,4% от полного веса рациона. Исключение составляет триптофан. Его следует брать не более 0,07%.

Для того чтобы дать оценку тому или иному белку и установить недостающую в нем аминокислоту, Блок и Митчелл ввели понятие «химический класс» белка («chemical score»). Благодаря этому понятию можно сравнивать аминокислотный состав любого белка с аминокислотным составом белка, принятого за стандарт. Цельное куриное яйцо считается идеальным белком, как по составу, так и по сбалансированности аминокислот в нем. Поэтому сравнивается процентное отношение каждой аминокислоты испытуемого белка с таковым куриного яйца. Та из аминокислот, которая по отношению к ее количеству в белке яйца содержится в наименьшем количестве, считается первой лимитирующей аминокислотой испытуемого белка. Эта величина и есть «химический класс» данного белка.

Например, лизина в белке пшеницы содержится 2,7%, а в белке яйца 7,2%. Отношение $\frac{\text{лизин пшеницы}}{\text{лизин яйца}} \times 100 = 37$. Таким образом, лизин пшеницы

ницы представлен в дефиците $100 - 37 = 63\%$ по отношению к белку яйца.

Вайст и Арнуль^{120, 121}, на протяжении ряда лет занимающиеся изучением вопроса повышения биологической ценности белков путем добавок к ним синтетических аминокислот, предлагают перед введением каких-либо добавок в рацион из злаковых белков точно установить первый лимитирующий фактор данного белка и начинать добавку именно с него. Эти же авторы показали эффективность добавки лизина к белой муке. Если к смеси «белая мука + лизин» добавить еще треонин и изолейцин вместе, то они оказывают дополнительный улучшающий эффект, но этого не происходит, если эти же аминокислоты добавлены в отдельности. Добавки валина, метионина и цистина вместе или без лизина не дали результата. Следовательно, и здесь проявляется явная неравноценность той или иной аминокислоты, что выдвигает задачу дальнейшего уточнения необходимых норм в вопросе добавок аминокислот к белку.

Лизин и метионин сейчас производят в промышленном масштабе, и их добавка в пищу не представляет затруднений; в то же время треонин и триптофан получают только в малом количестве.

Тем не менее успехи в химическом синтезе всех незаменимых аминокислот дают возможность надеяться, что задача получения дешевых аминокислот будет решена в скором будущем¹²². Техника обогащения злаковых белков синтетическими аминокислотами различна¹²³.

Когда злаковые используют в виде размолотой муки или гранул, обогащение производят непосредственно путем примешивания аминокислот. Размер помола вводимых аминокислот должен быть одинаков с основной мукой. Техника усложняется, когда злаки потребляют в виде цельных зерен. Кристаллически чистые аминокислоты могут при этом вводиться в виде гранул, подобных той или иной крупе. В случае введения белковых концентратов пропорция между настоящими гранулами и искусственными — 20 или 30 : 1, а в случае введения аминокислот — 200 : 1.

В отношении обогащения пшеницы, используемой в виде зерен, имеются работы Грехема¹²⁴. Он предлагает различные обволакивающие оболочки, а также имитацию зерен. Лизин добавляют путем распыльной сушки и способом «промачивания». Необходимы еще дополнительные работы для того чтобы определить, может ли лизин переносить всякого рода (механическую или термическую) обработку во время приготовления обогащенной муки.

Покровский и соавторы¹²⁵ изучили эффективность применения хлоргидрата L-лизина для повышения питательной ценности пшеничного хлеба. Установлена оптимальная дозировка препарата 0,25—0,5% к весу муки, идущей на приготовление хлеба. Выпечку следует производить при пониженнной на 20—25° температуре.

В отношении повышения питательности крупы и выработки «синтетических» круп имеется обзор Козьминой¹²⁶. Гололобов¹²⁷ касается вопроса повышения питательной ценности белка синтетическими аминокислотами в плане увеличения белковых ресурсов не только отсталых стран, но и передовых. Об успешном применении добавок аминокислот к злаковым белкам в детской диете сообщили Брессани, Уиллсон и др.¹²⁸.

Партасарати и соавторы¹²⁹ добавляли в диету 8—9-летних детей DL-метионин, что привело к заметному увеличению биологической ценности белков. Оксигенаналог DL-метионина в этом отношении слегка менее эффективен¹³⁰.

Другие индийские авторы¹³¹ предлагают в детскую пищу из соево-бобово-сезамной смеси добавлять также метионин и лизин.

Кантор и Робертс³² сообщают об улучшении качества белка пищевых продуктов из кукурузы. Рассматриваются смеси кукурузы с различными белками и аминокислотами, особенно лизином и триптофаном. Кайс, Фокс и Вилльямс¹³² установили, что лимитирующей аминокислотой кукурузы является лизин.

Гугенхейм и Шмельцман¹³⁴ при исследовании растительной смеси, содержащей 47% автоклавированного нута, 35% обезжиренной кукурузной муки и 18% соевой муки, показали, что она менее эффективна, чем казеин. Добавка лизина повышает ее ценность. Но она не изменяется ни при добавке метионина, ни триптофана. Добавление треонина вместе с лизином не влияло на действие последнего, тогда как метионин уменьшал его.

Несмотря на обилие исследований, доказывающих целесообразность применения аминокислотных добавок к неполноценным белкам, встречаются и такие, как например, статья Хегстеда¹³⁵, который считает пока что несвоевременным и неэкономичным применение такого рода продуктов. Автор высказывает опасение, что пока нет точных количественных данных об оптимальном содержании аминокислот в той или иной диете, их нельзя применять, особенно в питании детей.

Смеси аминокислот, кроме их использования в пищевой промышленности для повышения биологической ценности зерновых, могут применяться и для усиления и улучшения вкуса многих пищевых продуктов. В литературе приводятся аминокислоты, которые, будучи смешаны в определенном соотношении, дают вкус следующих продуктов: лука¹³⁶, крабов¹³⁷, рыбы¹³⁸, соевого соуса¹³⁹, куриного и мясного бульона¹⁴⁰. Собственно химически чистые аминокислоты имеют следующие вкусовые качества: безвкусные (*D*- и *L*-аланин, *D*- и *L*-аргинин, *D*- и *L*-аспарагиновая, *D*-глутаминовая, *L*-гистидин, *D*- и *L*-изолейцин, *D*- и *L*-лизин, *D*- и *L*-пролин, *D*- и *L*-серин, *D*- и *L*-треконин, *D*- и *L*-валин), сладкие (*D*-триптофан, *D*-гистидин, *D*-фенилаланин, *D*-тироzin, *D*-лейцин, *L*-аланин, глицин), горькие (*L*-триптофан, *L*-фенилаланин, *L*-тироzin, *L*-лейцин), с сернистым привкусом (*D*- и *L*-цистеин и *D*- и *L*-метионин)¹⁴¹.

IX. АМИНОКИСЛОТЫ В МЕДИЦИНЕ И, В ЧАСТНОСТИ, ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ПИТАНИИ

Применение аминокислот в медицине следует рассматривать как частный случай использования аминокислот в питании человека.

Покровский отмечает несколько направлений в использовании аминокислот в медицине¹⁴². При лечении ряда заболеваний применяют в качестве терапевтических препаратов ту или иную аминокислоту. *L*-Лизин весьма эффективен в питании недоношенных детей. При заболевании печени (цирроз) назначают *L*-метионин, который оказывает липотропное действие.

Кроме того, метионин применяют при хирургических травмах сердца и инфаркте миокарда, а также при тиреотоксикозе. Вообще накопились определенные данные о влиянии аминокислот на функцию сердца. Так, *DL*- и *L*-метионин и *L*-лейцин усиливают сердечные сокращения, а аспарагиновая, глутаминовая аминокислоты и аргинин оказывают угнетающее действие¹⁴³.

Причиной ряда нервно-психических расстройств является врожденное нарушение аминокислотного метаболизма (фенилпировиноградная олигофрения, гликоколовая болезнь, аргининоянтарная ацидурия, болезнь Хартнупа). Для лечения ряда психических заболеваний, например, эпилепсии, используют *L*-глутаминовую кислоту. Эфрон¹⁴⁴ приводит список 14 болезней, вызванных нарушением аминокислотного метаболизма; 12 из

них выражаются в психических расстройствах. Многие из этих болезней поддаются лечению с помощью аминокислотных диет и витаминотерапии.

Классическим примером успешного применения соответствующей аминокислотной диеты является лечение фенилкетонурии¹⁴⁵. Исключение из рациона больных фенилаланина поддерживает состояние в норме.

Искусственно составленные смеси аминокислот используют также при питании больных путем внутривенного введения раствора этих аминокислот, т. е. парентерально. Парентеральное питание назначается в тех случаях, когда питание *per os* невозможно или опасно для жизни. Экспериментальные клинические исследования показали, что полное парентеральное питание с использованием смеси аминокислот, глюкозы и липидных эмульсий может поддерживать хорошее пищевое состояние у большинства пациентов.

В парентеральном питании обычно используют: 1) ферментные гидролизаты различных белков и в первую очередь — казеина; 2) смеси синтетических кристаллических аминокислот в *L*- и *DL*-форме, содержащие все незаменимые аминокислоты и какой-либо источник заменимого азота (главным образом, глицин). *D*-формы обычно не используются организмом и включение их в такие смеси нецелесообразно.

Смеси аминокислот имеют преимущество перед гидролизатами из-за их чистоты (плохо отфильтрованные ферментолизаты могут содержать какие-либо пептиды, способные вызвать аллергическую реакцию), а также возможности менять их состав в зависимости от физиологического состояния больного.

Еще в 1940 г. Шол и Блекфен¹⁴⁶ впервые применили аминокислотную смесь для полного парентерального питания. С тех пор это направление в медицине успешно развивается в ряде стран: Швеции, Дании, Германии, Франции, Италии, Польше^{147—155}. В СССР в этой области весьма плодотворно работают латвийские ученые под руководством А. А. Шmidta^{156, 157}.

В 1960 г. Гейер¹⁵⁸ опубликовал обширный обзор о применении парентерального питания. Тремольер¹⁵⁹ приводит примеры наиболее изученных смесей аминокислот для парентерального питания (см. табл. 5).

Лимитирующей аминокислотой большинства препаратов является изолейцин¹⁶⁰. Проблема добавок заменимых аминокислот в парентеральном питании пока что недостаточно изучена.

Хорошее соотношение аминокислот, близкое к таким ценным белкам, как молоко, яйца, мясо, обнаружено в ферментном гидролизате дрожжей рода *Candida tropicalis* и продукте, полученном после его очистки, представляющем смесь аминокислот и низших пептидов¹⁶¹.

Синтетическая аминокислотная смесь, выпускаемая в продажу японской фирмой «Аджиномото» под условным названием «Аминокислотные вещества», применяется как высокопитательный пищевой продукт (в виде таблеток) или в качестве заменителя кровяной плазмы (в виде стерильного раствора). Смесь содержит 16 аминокислот. Состав ее следующий (в %):

аланин	6,0—7,4	лизин	11,5—14,5
аргинин	4,6—6,0	метионин	1,0—1,2
аспаргиновая кислота	5,8—7,4	фенилаланин	4,3—5,3
глутаминовая кислота	9,0—11,8	пролин	4,2—5,2
глицин	4,0—4,8	серин	3,5—4,5
гистидин	3,2—4,0	треонин	3,0—3,6
изолейцин	4,4—5,4	тироzin	1,0—1,2
лейцин	8,4—10,4	валин	4,1—5,1

ТАБЛИЦА 5

Наиболее изученные аминокислотные смеси для парентерального питания
(аминокислоты выражены в % к сухому веществу)

Наименование	Амаген	Раствор Мерк	Парепамин	Аминозол	Тревамин	Трофизан
Общий азот	12,9	13,3	13,7	13,4	12,0	15,2
Аминоазот (в % к общему азоту)	75	100	93	69	65	100
Зола	5,5	1,0	—	—	—	1,2
Аргинин	3,2	2,5	3,2	4,8	3,8	—
Изолейцин	4,9	8,0	4,5	3,8	3,0	3,2
Гистидин	1,0	4,2	2,0	2,0	2,4	—
Лейцин	9,1	16,5	6,0	5,6	7,5	5,1
Лизин	5,1	9,4	5,8	7,0	6,8	7,9
Метионин	2,6	4,0	3,7	2,8	1,4	5,2
Фенилаланин	3,9	4,3	2,8	3,0	3,2	4,4
Тreonин	2,9	1,9	2,3	5,2	5,3	3,2
Триптофан (DL)	1,3	0,9	1,3	0,9	1,0	1,9
Валин	5,3	7,0	4,7	4,0	5,8	4,4
Глутаминовая к-та	17,1	1,5	—	10,6	10,9	—
Тирозин	4,6	0,3	1,4	2,6	0,9	—
Глицин	0,4	23,0	—	5,6	—	59,5
Аспарагиновая к-та	4,7	0,2	—	5,2	8,1	—
Пролин	6,2	—	—	5,8	—	—
Серин	4,9	—	—	5,8	—	—
Аланин	4,2	—	—	3,8	—	—
Оксипролин	1,5	—	—	—	—	—
Цистин	0,3	—	—	2,4	2,1	—

нокислот и аргинина.

В своих исследованиях этот автор показал большую эффективность смеси кристаллических аминокислот по сравнению с гидролизатами при парентеральном питании хирургических больных, в то время как у

Из заменимых аминокислот лучшие результаты дают глицин и глутаминовая кислота. Фурст¹⁴⁷ показал, что глицин является необходимым источником заменимого азота при условии введения незаменимых аминокислот здоровых людей положительный баланс азота наиболее выражен при введении гидролизатов казеина. Фурст установил также, что баланс азота повышается, когда источником заменимого азота служит смесь глицина, *L*-аланина и *L*-пролина, поэтому он считает аланин и пролин полунезаменимыми аминокислотами, введение которых в смеси для парентерального питания является необходимым.

В табл. 6 приведен состав отечественных препаратов, предназначенных для парентерального питания. Как видно из этих данных, во всех препаратах поддерживается соотношение незаменимых и заменимых аминокислот приблизительно 50 : 50¹⁶².

Делинье¹⁶³ считает целесообразным использовать смесь этих заменимых аминокислот, а не другие источники заменимого азота. Брайнлих¹⁶⁴ также считает необходимым включать в смесь помимо 8 незаменимых аминокислот еще *L*-гистидин, *L*-аргинин, а также витамин В, сorbit и минеральные соли.

Хеллер, Бекер и соавторы¹⁵⁰ показали лучшее усвоение аминокислот растворов, приготовленных из гидролизата казеина, чем аминокислотных смесей, составленных по образцу плазмы. Эти данные согласуются с отмеченной выше неэффективностью смеси аминокислот по модели плазмы, предназначеннной для перорального питания.

ТАБЛИЦА 6

Аминокислотный состав отечественных белковых гидролизатов, используемых для парентерального питания

Название аминокислот	Аминокислотный состав, в г из 100 г условного белка				
	амино-пептид	Л-103	гидролизат ЦОЛИПК	амино-кровин	фибриносол
Фенилаланин	5,8	6,5	4,6	6,8	4,6
Тирозин	1,2	2,3	3,9	2,2	3,2
Итого ароматических	7,0	8,8	8,5	9,0	7,8
Метионин	1,02	1,1	2,1	1,1	2,1
Цистин	1,83	1,3	1,1	1,1	2,1
Итого серусодержащих	2,85	2,4	3,2	2,2	4,2
Треонин	4,6	4,9	3,9	4,7	6,8
Триптофан	2,1	0,5	0,5	0,4	1,2
Валин	9,3	9,1	7,7	10,8	4,8
Лизин	10,1	13,1	9,3	11,3	12,8
Лейцин	11,8	12,7	9,1	13,8	8,2
Изолейцин	1,80	1,4	5,9	1,10	4,0
Итого незаменимых	49,55	52,9	48,1	53,3	49,8
Аргинин	4,9	4,8	3,7	3,4	7,0
Гистидин	4,7	6,4	4,1	8,3	5,9
Аланин	8,2	9,4	3,1	10,2	4,4
Гицин	4,5	4,7	2,2	4,8	7,5
Серин	4,8	5,6	3,8	3,9	6,7
Пролин	3,6	3,0	11,0	4,7	7,4
Глутаминовая кислота	8,4	6,3	15,0	3,7	5,5
Аспарагиновая кислота	9,8	6,3	4,3	4,4	1,7
Итого заменимых	48,9	46,5	47,2	43,4	46,1
Всего	98,45	99,4	95,3	96,7	95,9

Как и в пероральном питании, при внутривенном введении раствора аминокислот, следует строго соблюдать правильное соотношение общего азота с углеводами и жирами в количествах, необходимых для энергетических нужд организма.

* * *

Подводя итоги рассмотренной выше литературе, можно сделать несколько основных выводов.

1. Аминокислотные смеси, составленные по образцу полноценных пищевых белков, по-видимому, представляют собой адекватную замену белкам мяса, молока, рыбы и т. п. Человек способен долгое время находиться на диете, содержащей аминокислоты с добавкой жиров, витаминов, углеводов и минеральных солей. Физиологические и биохимические показатели при этом поддерживаются в норме.

2. Поднятие биологической ценности растительных белков до уровня высокоэффективных животных белков целесообразно проводить за счет добавок химически чистых аминокислот. При этом следует соблюдать сбалансированность аминокислот в суммарном обогащенном белке, ибо именно его нарушение определяет в первую очередь неполнценность того или иного рациона.

3. Аминокислотные смеси, вводимые в организм в виде растворов парентерально, являются прекрасным средством для поддержания большого организма, неспособного по тем или иным причинам принимать пищу обычным образом. Но этим еще не ограничивается применение аминокислот в медицинской практике. Существует ряд заболеваний, которые поддаются лечению при помощи особо составленных аминокислотных диет и витаминотерапии.

Во всех случаях, перед непосредственным применением аминокислотных смесей в питании человека следует провести их тщательное испытание на экспериментальных животных и добровольцах с тем, чтобы избежать токсического или аллергического действия искусственного рациона. Однако, уже и теперь наука располагает данными о том, что нет особых оснований преувеличивать факт токсичности, так как его можно избежать при помощи своевременного введения в искусственную смесь в необходимых количествах аргинина и глутамата, а также соблюдения сбалансированности всех компонентов смеси. При использовании в качестве пищевого продукта белковых гидролизатов особое внимание необходимо уделить их очистке от посторонних примесей.

Из всего вышесказанного следует, что индивидуальные аминокислоты могут быть использованы в питании человека. Вероятно, они сыграют существенную роль в увеличении пищевых ресурсов.

ЛИТЕРАТУРА

- Доклад консультативного комитета Экономического и социального совета ООН, Май 1967 г., № Е/4343, Нью-Йорк.
- П. Дювиньо, М. Танг, Биосфера и место в ней человека, «Прогресс», М., 1968.
- А. Н. Несмеянов, В. М. Беликов, Проблема синтеза пищи, «Наука», М., 1965.
- А. Н. Несмеянов, В. М. Беликов, С. В. Рогожин, Г. Л. Слонимский, Р. В. Головня, В. Б. Толстогузов, Вестник АН СССР, 1969, 27.
- S. Fleisher, A. Lietze, H. Walter, F. Naurovitz, Proc. Soc. Exp. Biol., med., 101, 160 (1959).
- J. P. Greenstein, M. C. Otey, S. M. Birnbaum, M. Winitz, J. Nat. Cancer Inst., 24, 211 (1960).
- M. Winitz, J. Graff, N. Gallagher, A. Narkin, D. A. Seedmen, Nature, 205, 741 (1965).
- B. Blan, Experientia, 21, 361 (1965).
- FAO/WHO Expert group. Protein requirements. FAO Nutrition Meetings, Series N 37 (1965).
- W. C. Rose, Nutr. Abstr. Rev., 27, 631 (1957).
- D. M. Hegsted, Federat. Proc., 22, 1424 (1963).
- W. C. Rose, M. Womack, J. Biol. Chem., 166, 103 (1946).
- M. O. Shultz, J. Nutr. 60, 35 (1956).
- L. Bavetta, H. Simon, M. Nadle, Ershoff. B. Exp. Med. Surg., 16, 245 (1958).
- F. S. Spivey, G. Briggs, L. Oritz, J. Nutr., 64, 475 (1958).
- L. H. Breuer, W. G. Pond, R. G. Warner, J. K. Loosli, Там же, 80, 243 (1963).
- W. G. Pond, L. H. Breuer, J. K. Loosli, R. G. Warner, Там же, 83, 85 (1964).
- W. Salmon, Там же, 82, 1, 76 (1964).
- R. P. Abernathy, J. Miller, Там же, 86, 231 (1965).
- A. E. Smith, H. M. Scott, Poultry Sci., 44, 408 (1964).
- O. А. Шишова-Касаточкина, Е. А. Дрюченко, Е. А. Дангель, М. П. Черников, Вопр. питания, 27, 46 (1968).
- D. M. Hegsted, J. Amer. Diet. Assoc., 33, 225 (1957).
- H. M. Linkswiler, H. Fox, D. Geschwendt, P. Fry, J. Nutr., 65, 455 (1958).
- H. M. Linkswiler, H. Fox, P. Fry, Там же, 72, 389 (1960).
- T. Kinoshita, J. Yamaguti, H. Motoyama, Vitamin, 26, 411 (1962).
- R. M. Leverton, D. Steel, J. Nutr., 78, 10 (1962).
- R. M. Krauss, J. Mayer, Nature, 202, 600 (1964).
- Q. R. Rogers, A. E. Nagar, J. Nutr., 87, 267 (1965).

29. A. E. Bender, Proc. Nutr. Soc., **24**, 190 (1965).
30. G. S. Ranhotra, B. C. Johnson, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **118**, 1197 (1965).
31. F. N. Herburn, W. B. Bradley, J. Nutr., **84**, 305 (1964).
32. H. E. Sauberlich, Там же, **74**, 298 (1961).
33. K. Guggenheim, S. Szemelman, Canad. J. Biochem., **45**, 959 (1967).
34. S. A. Adibi, S. J. Gray, E. Menden, Amer. J. Clin. Nutr., **20**, 24 (1966).
35. О. А. Шишова-Касаточкина, Вопр. питания, **22**, 3 (1963).
36. А. М. Уголов, Вестник АН СССР, **1966**, 43.
37. W. Stucki, A. E. Harper, J. Nutr., **78**, 278 (1962).
38. W. Glista, Doct. thesis, Univ. of Illinois, Urbana, 111, 1951.
39. R. A. Akrens, J. E. Wilson, мл. M. Womack, J. Nutr., **88**, 219 (1966).
40. W. C. Rose, M. J. Coon, G. F. Lambert, J. Biol. Chem., **210**, 331 (1954).
41. V. C. Metta, J. A. Firth, B. C. Johnson, J. Nutr., **71**, 332 (1960).
42. C. V. Kies, H. M. Linkswiler, Там же, **85**, 139 (1965).
43. M. E. Swendseid, Proc. Sympos. Protein Nutr. Metab., Urbana, Ill., 1962, 1963, p. 37.
44. V. R. Young, J. Zamora, J. Nutr., **96**, 21 (1968).
45. P. B. R. Rao, H. W. Norton, B. C. Johnson, Там же, **82**, 88 (1964).
46. A. B. Morrison, E. J. Middleton, J. M. McLaughlan, Canad. J. Biochem. Physiol., **39**, 1975 (1961).
47. R. A. Zimmerman, M. Scott, J. Nutr., **87**, 13 (1965).
48. J. M. McLaughlan, Cand. J. Biochem., **42**, 1353 (1960).
49. J. M. McLaughlan, Federat. Proc., **22**, pt. 1, 1122 (1963).
50. J. M. McLaughlan, Canad. Nutr. Notes, **20**, 49 (1964).
51. J. M. McLaughlan, Canad. J. Biochem., **42**, 1353 (1964).
52. J. M. McLaughlan, S. V. Rao, F. J. Noel, A. B. Morrison, Там же, **45**, 31 (1967).
53. J. M. McLaughlan, W. J. Illman, J. Nutr., **93**, 21 (1967).
54. S. V. Rao, E. J. Noel, J. M. McLaughlan, Canad. J. Physiol. Pharmacol., **46**, 707 (1968).
55. A. S. Thelma, S. J. Ritchey, M. E. Moore, J. Amer. Diet. Assoc., **52**, 135 (1968).
56. J. Pechar, K. Cerny, J. Skale, L. Blahnikova, Casop. lekaru cesk., **107**, 434 (1968).
57. T. Suzuki, I. Nakagawa, T. Nogiri, Kosku Eiseum, Kenkyu Hokoku, **15**, 53 (1966).
58. I. Nakagawa, Y. Masana, J. Nutr., **93**, 135 (1967).
59. M. E. Swendseid, S. G. Tuttle, W. S. Figero, D. Mulcare, A. J. Clark, F. J. Massey, Там же, **88**, 239 (1966).
60. W. P. Stucki, A. E. Harper, Там же, **78**, 278 (1962).
61. M. Swaminathan, V. A. Daniel, J. Nutr. Diet. (Coimbatore, India) **5**, 164 (1968).
62. G. Leveille, H. Sauberlich, Federat. Proc., **20**, 370 (1961).
63. Ю. Н. Кремер, Биохимия белкового питания. Анаболические эффекты пищевого белка и определяющие их факторы. «Знание», Рига, 1965, стр. 212.
64. J. H. Watts, L. Bradley, A. N. Mann, Metab. Clin. Exp., **14**, 504 (1965).
65. S. E. Snyderman, L. E. Holt, J. Dancis, E. Roitman, A. Boyer, M. Bolis, J. Nutr., **78**, 57 (1962).
66. P. S. Huang, V. R. Young, B. Cholaros, N. S. Scrimshaw, Там же, **90**, 416 (1966).
67. J. H. Watts, B. Tolbert, W. L. Ruff, Metab. Clin. Exp., **13**, 172 (1964).
68. C. V. Kies, L. Shortridge, M. S. Reynolds, J. Nutr., **85**, 260 (1965).
69. V. C. Kies, E. R. Williams, H. M. Fox, Там же, **86**, 375 (1965).
70. M. Rechcigl, J. K. Loosli, H. Williams, Там же, **63**, 177 (1957).
71. S. Birnbaum, J. Greenstein, M. Winitz, Arch. Biochem. Biophys., **72**, 423 (1957).
72. L. H. Breuer, мл., W. G. Pond, R. G. Warner, J. K. Loosli, J. Nutr., **82**, 499 (1964).
73. L. H. Breuer, W. G. Pond, D. Benton, R. Warner, J. K. Loosli, Federat. Proc., **23**, 503 (1964).
74. S. E. Snyderman, L. E. Holt, Там же, **16**, 252 (1957).
75. I. Hoefer, E. Kornegay, B. Vincent, D. Ullrey, E. Miller, Там же, **23**, 398 (1964).
76. N. S. Scrimshaw, V. R. Young, R. Schwartz, J. B. Das, M. L. Piché, J. Nutr., **89**, 9, (1966).
77. C. S. Harker, P. E. Allen, H. E. Clark, Там же, **94**, 495 (1968).
78. M. C. Kirk, N. Metheny, M. S. Reynolds, Там же, **77**, 448 (1962).
79. M. E. Swendseid, C. L. Harris, S. G. Tuttle, Там же, **77**, 391 (1962).
80. G. S. Romo, H. M. Linkswiler, Там же, **97**, 147 (1969).
81. H. E. Clark, S. P. Yang, W. Walton, E. T. Mertz, Там же, **71**, 299 (1960).

82. J. H. Watts, B. Tolbert, W. L. Ruff, Canad. J. Biochem., **42**, 10 (1964).
83. M. E. Swendseid, J. B. Hickson, J. Villalobos, S. G. Tuttle, J. Nutr., **79**, 276 (1963).
84. H. E. Clark, K. Fugate, P. E. Allen, Amer. J. Clin. Nutr., **20**, 233 (1967).
85. H. E. Clark, J. N. Boyd, S. M. Kolski, B. Shannon, Там же, **21**, 217 (1968).
86. I. Nakagawa, T. Takahashi, T. Suzuki, K. Kobayashi, J. Nutr., **83**, 115 (1964).
87. I. Nakagawa, T. Takahashi, T. Suzuki, K. Kobayashi, Там же, **80**, 305 (1963).
88. B. Cabalska, Prace Materiali nauk Inst. Matki Dziecka, **7**, 91 (1966).
89. L. E. Holt, E. S. Snyderman, Nutr. Abstr. Rev., **35**, 1 (1965).
90. R. P. Abernathy, M. Speirs, R. W. Engel, M. Moore, Amer. J. Clin. Nutr., **19**, 407 (1966).
91. A. E. Harper, Ann. N. Y. Acad. Sci. **69**, 1025 (1958).
92. A. E. Harper, Mammalian Protein Metabolism, N. Y. 1964, Т. 2, стр. 87.
93. A. E. Harper, P. Leung, A. Yoshida, Q. R. Rogers, Federat. Proc., **23**, 1087 (1964).
94. A. E. Harper, Q. R. Rogers, Proc. Nutr. Soc., **24**, 173 (1965).
95. H. E. Sauberlich, J. Nutr., **75**, 1 (1961).
96. P. D. Doolan, A. E. Harper, M. E. Hutchin, E. L. Alpen, J. Clin. Infect., **35**, 888 (1956).
97. H. H. Schaumburg, Science, **163** (3869), 826 (1969).
98. Scienza dell' Alimentazione **15**, 328 (1969).
99. J. Molle, Amino Acides, Peptides, Proteines, Cahier No. 4, Ed. AEC, France 1960, стр. 207.
100. P. Gulino, M. Winitz, S. M. Birnbaum, J. Cornfield, M. C. Otey, J. P. Greenstein, Arch. Biochem. Biophys. **58**, 253 (1955).
101. G. A. Elvehjem, The effects of amino acid imbalance or maintenance and growth in some aspects of amino acid supplementation Rutgers University, 1956, стр. 22.
102. А. И. Штенберг, А. Д. Игнатьев, Вестник АМН СССР, **1966**, № 10, 48.
103. J. C. Sanahuja, M. E. Rio, J. Nutr., **91**, 407 (1967).
104. J. Hirata, Kawachi, T. Sugimura, Biochem. Biophys. Acta, **144**, 233 (1967).
105. S. V. Hunter, L. E. Laastuen, W. R. Todd, J. Nutr., **92**, 133 (1967).
106. K. Murata, K. Miyagawa, K. Nagao, Eiyo To Shokuryo, **15**, 464 (1963).
107. A. G. M. Soliman, Diss. Abstr. B, **28**, 4873 (1968).
108. A. E. Harper, R. V. Becker, W. P. Stucki, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **121**, 695 (1966).
109. A. E. Harper, Nat. Acad. Sci.—Nat. Res. Coun., **1966**, Publ. No. 1354, 221.
110. U. S. Kumpa, A. E. Harper, J. Nutr., **74**, 139 (1961).
111. P. M. B. Leung, Q. R. Rogers, A. E. Harper, Там же, **96**, 139 (1968).
112. G. J. Klain, D. A. Vaughan, L. N. Vaughan, Там же, **78**, 359 (1962).
113. P. M. B. Leung, Q. R. Rogers, Life Sci., **8**, 1 (1969).
114. P. Gulino, M. Winitz, S. M. Birnbaum, J. Cornfield, M. C. Otey, J. P. Greenstein, Arch. Biochem. Biophys., **64**, 319 (1956).
115. R. E. Smith, J. Nutr., **95**, 547 (1968).
116. A. T. McPherson, Chem. Eng. Progr., **61**, 101 (1965).
117. Advances Chem. **1966**, Ser. No. 57.
118. E. E. Howe, Chem. Eng. News, **23**, 74 (1962).
119. E. E. Howe, G. R. Jansen, E. W. Gilfillan, Amer. J. Clin. Nutr., **16**, 315 (1965).
120. A. Vuyst, R. Arnould, R. Vanbelle, W. Vervack, A. Moreels, Agricultura, **10**, 755 (1962).
121. A. Vuyst, R. Arnould, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., **6**, 535 (1966).
122. В. М. Беликов, Э. Н. Сафонова. Усп. химии, **36**, 914 (1967).
123. G. K. Parham, J. Agric. Food Chem., **16**, 168 (1968).
124. R. P. Graham, Mechanics of fortifying cereal grains and products. Los Angeles, 1967.
125. А. А. Покровский, И. Н. Пятницкая, А. Л. Ковалевская, В. А. Патт, В. В. Щербатенко, Л. Ф. Столярова. Хлебопекарн. и конд. пром., 1968, № 7, 7.
126. Е. П. Козьмина, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, **10**, 307 (1965).
127. А. Д. Голубов, Прикл. биохим. микробиол., **2**, 96 (1965).
128. R. Bressani, D. Wilson, M. Behar, M. Chung, N. S. Scrimshaw, J. Nutr., **79**, 333 (1963).
129. H. N. Parthasarathy, T. R. Deraiwamy, M. Panemangalore, M. N. Rao, B. S. Chandrasekhar, M. Swaminathan, A. Sreenivasan, Subrahmanyam, Canad. J. Biochem. **42**, 377 (1964).
130. M. N. Rao, T. K. Ananthachar, K. R. Kirup, R. Rajagopalan, J. Nutr. Diet., **1**, 1 (1964).

131. V. A. Daniel, R. Leela, R. Hariharan, J. Nutr. Diet. (Coimbatore, India), **2**, 17 (1965).
132. S. Cantor, H. J. Roberts, Cereal Sci Today, **12**, 443 (1967).
133. C. V. Kies, H. M. Fox, E. R. Williams, J. Nutr., **92**, 377 (1967).
134. K. Guggenheim, S. Szemelman, Canad. J. Biochem., **45**, 959 (1967).
135. D. M. Hegsted, Amer. J. Clin. Nutr., **21**, 688 (1968).
136. T. Take, H. Otsuka, Eijo To Shokuryo, **20** (3), 1691 (1967); C. A., **68**, 28563 (1968).
137. T. Take, Y. Yoshimura, H. Otsuka, Kaseigaku Zasshi, **18** (4), 209 (1967); **68**, 28562 (1968).
138. V. Hashimoto, The Technology of Fish Utilization, London, Fishing News Ltd., 1965, стр. 57.
139. Kikkoman Shoyu Co., C. A. **68**, 28635 (1968).
140. Ajinomoto Co., Франц. пат. 1474613 (13.II.1967).
141. J. Solms, J. Agr. Food Chem., **17**, 686 (1969).
142. А. А. Покровский, Аминокислоты. Производство и применение. ОНТИ ВНИИ-Синтезблок, М., 1965, стр. 71.
143. Т. А. Бракш, Советская медицина, **11**, 33 (1969).
144. M. L. Eiron, J. Amer. Diet. Assoc., **51**, 40 (1967).
145. F. Lyman, Phenylketonuria, Springfield, 1963.
146. A. T. Shohl, K. D. Blackfan, J. Nutr., **20**, 305 (1940).
147. P. Fürst, B. Hallgren, B. Josephson, E. Vinnars, Acta Med. Scand. 1967, Suppl. No. 472, 283.
148. B. Edgren, A. Wretlend, Wien. Med. Wochenschr., **117**, 32 (1967).
149. Symp. parent. nutr., Kungelv (Sweden), 9—10 Nov. 1962, Acta Chirurg. Scand. Suppl., **1964**, № 325, 128.
150. L. Heller, A. Becher, A. Beck, F. Mueller, Klin. Wochenschr., **45**, 317 (1967).
151. H. W. Bansi, P. Juergens, G. Mueller, M. Kostin, Anaesthesiol. Wiederbelebung, **6**, 1 (1966).
152. B. Blanc, Intern. Z. Vitaminforsch., **35**, 15 (1965).
153. K. Jordal, Wien. Med. Wochenschr., **117**, 60 (1967).
154. G. C. Meoni, Soccorso, Clin. Therap., **29**, 241 (1964).
155. S. Rolski, Z. Zakrewski, Acta Pol. Pharm., **19**, 421 (1962).
156. А. Праскевичус, А. Смитс, Изв. АН Латв. ССР, 1964, № 10, 81.
157. Ю. Н. Кремер, Сб. Биохимич. факторы и реактивность организма. Рига, 1965, стр. 163.
158. R. P. Geyer. Physiol. Rev., **40**, 150 (1960).
159. J. Trémolières, Amino Acides, Peptides, Proteines, Cahier No. 3, Ed. AEC, France, 1959, стр. 75.
160. П. Е. Калмыков, Н. Ф. Кошелев, Н. К. Головина, Вестник хирургии, **98**, 88 (1967).
161. Т. Л. Бабаян, М. О. Рожанский, К. А. Степчков, Прикл. биохим. микробиол., **5**, 256 (1969).
162. П. Е. Калмыков, Н. Ф. Кошелев, Н. К. Головина, Сб. Проблемы парентерального питания. «Знание», Рига, 1969, стр. 63.
163. P. Deligne, A. Wretlind, Ann. Anest. France VII, **4**, 773 (1966).
164. J. Breinlich, Pharm. Ztg., III, 50 (1966).

Институт элементоорганических соединений
АН СССР, Москва