

ПРОБЛЕМЫ СТАРЕНИЯ и долго петия

Науково-практична конференція
"ЗДОРОВ'Я, ХАРЧУВАННЯ,
ДОВГОЛІТТЯ"



Учредитель и издатель

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"

Главный редактор акад. НАМН Украины В. В. Безруков (Киев)

Ответственные редакторы разделов

"Биология старения" — проф. О. К. Кульчицкий (Киев)

"Гериатрия" — акад. НАМН Украины О. В. Коркуншко (Киев)

"Социальная геронтология и герогигиена" — доктор мед. наук А. А. Поляков (Киев)

Редакционная коллегия

проф. Н. Ю. Бачинская (Киев), проф. А. И. Божков (Харьков), акад. НАМН Украины Г. М. Бутенко (Киев), проф. Н. С. Верхратский (зам. главного редактора, Киев), проф. В. П. Войтенко (Киев), проф. Ю. К. Дупленко (Киев), проф. Л. М. Ена (Киев), проф. В. Ю. Жаринова (Киев), проф. И. Н. Карабань (Киев), проф. Т. Ю. Квитницкая-Рыжова (Киев), чл.-корр. НАМН Украины С. М. Кузнецова (Киев), акад. НАН Украины Ю. И. Кундиев (Киев), доктор биол. наук Х. К. Мурадян (Киев), проф. В. В. Поворознюк (Киев), проф. А. В. Токарь (Киев), проф. В. В. Чайковская (Киев), проф. В. Б. Шатило (Киев), проф. V. Fraifeld (Beer Sheva, Израиль), проф. S. Rattan (Aarhus, Дания), проф. G. S. Roth (Pylesville, MD, США)

Редакционный совет

чл.-корр. НАМН Украины М. А. Андрейчин (Тернополь), чл.-корр. РАН В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург), доктор мед. наук С. М. Далакишвили (Тбилиси), акад. НАМН Украины Г. В. Дзяк (Днепропетровск), акад. АН Грузии Н. Н. Кипшидзе (Тбилиси), доктор биол. наук В. К. Кольтовер (Москва), акад. НАМН Украины В. А. Кордюм (Киев), акад. РАМН Ю. П. Никитин (Новосибирск), чл.-корр. НАМН Украины Н. В. Пасечникова (Одесса), акад. НАМН Украины А. Г. Резников (Киев), акад. НАМН Украины И. М. Трахтенберг (Киев), чл.-корр. РАМН В. Х. Хавинсон (Санкт-Петербург), доктор биол. наук А. Н. Хохлов (Москва), акад. РАМН Н. Н. Яхно (Москва)

Научное медицинское
общество геронтологов
и гериатров Украины

Том 25, № 1, 2016 г.

Научно-практический журнал
Основан в декабре 1990 г.

ПРОБЛЕМЫ
СТАРЕНИЯ
И
ДОЛГО
ЛЕТИЯ

Выходит 4 раза в год

Киев

Науково-практична конференція "Здоров'я, харчування, довголіття"
пам'яті проф. Ю. Г. Григорова
(до 85-річчя від дня народження)
Київ, 16–17 травня 2016 р.

Часть I

СОДЕРЖАНИЕ

Безруков В. В., Синеок Л. Л. О жизни, научной и общественной деятельности видного украинского ученого, основоположника геродиетики, профессора Юрия Григорьевича Григорова (16.05.1931–01.11.2010) 3

Биология старения

Ковалёва А. А., Великая М. М. И. И. Мечников — основатель теории старения и учения о пробиотиках 11

Дубинина Н. В. Формирование микрофлоры кишечника и ее влияние на здоровье человека и процессы старения 23

Коваль А. В., Подрушняк А. Е. Влияние транс-изомеров жирных кислот на преждевременное старение 31

Большак Ю. В., Воронов С. В., Каганов В. Я., Солнцева Т. А. Безреагентная активация среды обитания человека, питьевой воды и продуктов питания — фактор оптимизации электронного состояния клеточных сред, улучшения здоровья и долголетия 40

Гудошников В. И., Прохоров Л. Ю. Важный вклад перинатального питания и гормонального импринтинга/программирования в патогенез зависимых от возраста заболеваний (обзор литературы и собственных исследований) 50

Купраш Л. П., Купраш Е. В., Гударенко С. А., Гриненко Ю. А. Гериатрические аспекты взаимодействия лекарств и пищи 59

Беляева Л. Е., Федченко А. Н., Лигецкая И. В., Галинская Е. Б. Патофизиологическое обоснование использования нутрицевтических препаратов на основе рыбьего жира для профилактики последствий, вызванных пренатальным стрессом 68

Горбач Т. В., Губина-Вакулик Г. И., Денисенко С. А. Влияние генномодифицированной сои в рационе питания белых крыс на метаболизм и гистологию печени и почек у родителей и потомков 80

<i>Толстун Д. А. Циркадные ритмы энергетического гомеостаза у мышей разного возраста.....</i>	87
Гериатрия	
<i>Питецька Н. І. Артеріальна гіпертензія та ожиріння у хворих літнього віку..</i>	98
<i>Карпенко П. О., Федорова Д. В., Бикова Т. Л. Аліментарний чинник у комплексному лікуванні хворих при метаболічному синдромі.....</i>	105
<i>Чагаровський О. П., Гавалко Ю. В., Синєок Л. Л., Романенко М. С., Наумчук Н. С. Ефективність корекції ліpidного та вуглеводного обмінів у людей літнього віку з метаболічним синдромом за допомогою пробiotичних культур</i>	114
<i>Лабінський А. Й., Лабінська Г. Б. Вільний режим харчування на вимогу в лікуванні постпрандіального дистрес-синдрому (за даними копрологічних методів оцінки харчування)</i>	125
<i>Бакалюк Т. Г. Ефективність дієтичної корекції в комплексі реабілітаційних заходів у хворих літнього та старечого віку на остеоартроз</i>	133
<i>Поворознюк В. В., Доценко В. Ф., Балацька Н. І., Муц В. Я., Синєок Л. Л., Бортнічук О. В., Гавалко Ю. В., Гавриш А. В., Мусієнко А. С., Солоненко Т. Ю. Ефективність застосування фортифікованого хліба у жінок постменопаузального періоду з дефіцитом та недостатністю вітаміну D</i>	148
<i>Степанов Ю. М., Зигало Е. В., Стойкевич М. В., Сорочан О. В. Особливості мікробіоти тонкого кишечника у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника в залежності від нутритивного статусу</i>	156
<i>Manzhali E. G., Kondratuk V. E. Increasing efficacy of treatment patients with steatohepatitis.....</i>	166
<i>Харченко Н. В., Анохіна Г. А., Харченко В. В., Якубовська І. А. Вплив персоніфікованого харчування та дозованих фізичних навантажень в лікуванні хворих із хронічними захворюваннями жовчного міхура на фоні ожиріння</i>	173

Электронная версия журнала размещена на сайте <http://geront.kiev.ua/psid/index.htm>

Зав. редакцией *В. В. Панюков*

Адрес редакции и издателя:

Государственное учреждение

"Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"
04114, Киев-114, ул. Вышгородская, 67. Тел.: (44) 254 1568, факс: (44) 432 9956
E-mail: ig@geront.kiev.ua

Сдано в набор 5.03.2016. Подп. в печ. 20.03.2016. Формат 70×100/16.
Офсетная печать. Усл. печ. л. 14,67. Уч.-изд. л. 11,53. Зак. 1070/1.

Подготовлено к печати и изготовлено в Государственном предприятии
"Инженерно-Производственный Центр АЛКОН НАН Украины"
04074, г. Киев, ул. Автозаводская, 2, тел. (044) 430-82-47

© Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 2016

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 25, № 1. — С. 3–10

УДК 613.2

В. В. Безруков, Л. Л. Синеок

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

**О ЖИЗНИ, НАУЧНОЙ И ОБЩЕСТВЕННОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВИДНОГО УКРАИНСКОГО
УЧЕНОГО, ОСНОВОПОЛОЖНИКА
ГЕРОДИЕТИКИ, ПРОФЕССОРА
ЮРИЯ ГРИГОРЬЕВИЧА ГРИГОРОВА
(16.05.1931–01.11.2010)**



Приведен очерк жизни, научной и общественной деятельности выдающегося ученого-геродиетолога профессора Юрия Григорьевича Григорова.

Ключевые слова: Ю. Г. Григоров, геродиетика.

© В. В. Безруков, Л. Л. Синеок, 2016.

Человек — такое дивное существо,
что никогда не можно исчислить
всех его достоинств,
и чем более в него всматриваться,
тем более является новых особенностей.

Николай Гоголь

Это высказывание Н. В. Гоголя — о спектре достоинств человека — в полной мере можно отнести и к личности профессора Юрия Григорьевича Григорова.

Родился Юрий Григоров 16 мая 1931 г. в Новосибирске в семье служащих. В 1937 году семья переехала в г. Орел, где прошло его детство и юность. Его родители — отец Григорий Ильич и мать Елизавета Федоровна — были юристами. Они уделяли много внимания сыну, привили ему лучшие качества: целеустремленность и настойчивость, патриотизм и трудолюбие, доброту и человеколюбие. Именно в таких условиях и формировалась личность будущего ученого.

Начавшаяся война прервала учебу в школе. С сентября 1941 по август 1943 года Юра Григоров вместе с матерью и сестрой проживал в оккупированном Орле. После освобождения города от оккупантов возобновил учебу в школе, которую закончил в 1950 году. В последних классах учебы Юрий Григоров активно занимался спортом. Имел первый разряд по легкой атлетике, готовил себя к поступлению в физкультурный институт. Но неожиданный диагноз "Юношеская гипертония" изменил его планы. И именно тогда, как писал он позднее в статье "Сага о долголетии", "я *увидел, что помимо спорта существует увлекательный мир медицины, с которым можно связать и надежды, и призвание и жизнь*".

В том же 1950 году Ю. Г. Григоров поступает в Киевский медицинский институт им. А. А. Богомольца на санитарно-гигиенический факультет, который с отличием закончил в 1956 году и был зачислен в аспирантуру на кафедру гигиены питания медицинского института, руководимую проф. Иваном Петровичем Барченко. За период учебы в аспирантуре принимал участие в общественной жизни института, избирался секретарем комсомольской организации аспирантов и клинических ординаторов института. За отличную учебу и участие в общественной работе института ему была назначена персональная аспирантская стипендия им. акад. А. А. Богомольца. После окончания аспирантуры в 1959 году приказом МЗ УССР был направлен на должность младшего научного сотрудника в Украинский научно-исследовательский институт питания. С 1961 года работал в должности старшего научного сотрудника лаборатории пищевой химии. В 1962 г. Ю. Г. Григоров защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему "Материалы к обоснованию применения витамина B_{12} для предупреждения атеросклероза (экспериментальные исследования)".

В 1963 году Ю. Г. Григоров переходит на работу в Институт геронтологии АМН СССР, с которым будет связана вся его последующая научная и творческая деятельность. Вначале по конкурсу был принят на должность старшего научного сотрудника лаборатории физиологии и гигиены труда и

питания, которой руководил Николай Карлович Витте. А с 1966 года возглавил лабораторию гигиены питания, которая в 1978 году была переименована в лабораторию геродиетики, и руководил ею почти 45 лет.

Переход к геронтологической и гериатрической тематике исследований был интересным для молодого ученого, так как позволял заняться выяснением роли пищевого фактора в процессах метаболизма стареющего организма, его влияния на темп старения, продолжительность жизни.

Ю Григоров стал ведущим исследователем в области герогигиены и, в частности, ее важной области — геродиетики. Он умело руководил исследованиями в этой области, которые стали одним из ведущих направлений в деятельности института.

В 1975 г. он защитил докторскую диссертацию "Питание и некоторые показатели здоровья пожилых и старых людей". Научными консультантами работы были Д. Ф. Чеботарев, В. В. Фролькис и И. П. Барченко. С 1975 года Ю. Г. Григоров становится руководителем сектора социальной геронтологии и герогигиены института.

За время работы в институте он возглавил и стал развивать новое научное направление — геродиетику. В лаборатории были развернуты широкомасштабные длительные исследования, посвященные мониторингу состояния фактического питания, подробным анализам питания пожилых и старых людей, проживающих в семье, в организованных коллективах, различных контингентах работающего населения в предпенсионном возрасте сельского и городского населения. Проводился контроль за динамикой изменения фактического питания в течение длительного времени с установлением связи между выявленными особенностями питания и состоянием здоровья людей старших возрастов. Все это позволило разработать и обосновать концепцию сбалансированного питания для людей старших возрастов и сформулировать основные принципы геродиетики.

Изначально теория сбалансированного питания была изложена в работах академика АМН СССР, директора Института питания АМН СССР Алексея Алексеевича Покровского. Юрий Григорьевич был в добрых отношениях с Алексеем Алексеевичем, высоко ценил его как нутрициолога, очень хорошо знающего биохимию питания, внесшего в науку о питании такие термины, как нутрициология, ферментная атакуемость, констелляции и др. Ученые обменивались идеями, своими работами. В 1972 году во время Всемирного конгресса геронтологов А. А. Покровский посетил лабораторию гигиены питания нашего института. Состоялся плодотворный обмен мнениями, в результате которого начался новый этап творческих взаимоотношений. Наш институт был назначен головным в решении проблем питания лиц старших возрастов по Академии медицинских наук СССР.

После конгресса лаборатория была оснащена новой современной аппаратурой — аминокислотным анализатором фирмы "Хитачи" (Япония), газожидкостным хроматографом фирмы "Шимадзу" (Япония), "Микро-Аструп" фирмы "Радиометр" (Дания), 4- и 6-канальными электрокардиографами и др. С тех пор особое место в творчестве Ю. Г. Григорова и коллектива его лаборатории занял комплекс исследований, посвященных не только фактическому питанию, но и изучению влияния особенностей

питания на состояние различных систем и функций стареющего организма. Изучалось влияние различных пищевых веществ на состояние сердечно-сосудистой системы, свертывающей системы крови, азотистый и липидный обмен, кислотно-щелочное равновесие и др.

В эти годы установилось тесное сотрудничество лаборатории с клиническим отделом, руководимым проф. О. В. Коркушко, и экспериментальным отделом института, возглавляемым проф. В. В. Фролькисом. Значительная часть прикладных исследований лаборатории проводилась на базе клинических подразделений института. В этот период (с 1975 по 1980 гг.) сформировался научный коллектив лаборатории гериатрии. Защищили кандидатские диссертации и получили ученые степени Л. Н. Ненова, С. Г. Козловская, Л. Л. Синеок, Т. М. Семесько, закончил докторскую диссертацию Б. Я. Медовар.

Главным в этом периоде научного творчества Ю. Г. Григорова становится выяснение роли фактора питания в механизмах старения, изучение адаптационных возможностей стареющего организма к количественно и качественно различным алиментарным воздействиям, определение роли особенностей питания в формировании как возрастных, так и патологических изменений. Этими работами Ю. Г. Григорова убедительно было показано, что с возрастом происходит снижение надежности механизмов регуляции различных систем, а, следовательно, и развитие различного рода изменений в организме.

И здесь, учитывая положение В. В. Фролькиса о том, что возрастное развитие и продолжительность жизни определяются балансом двух процессов и что наряду со старением — процессом разрушительным — происходят и приспособительные изменения в организме, (т. е. развертывается процесс антистарения), Ю. Г. Григоров пришел к выводу, что задача нутрициологии и состоит в том, чтобы посредством фактора питания воздействовать именно на эти приспособительные механизмы, направленные на поддержание жизнеспособности организма, его адаптации, а, следовательно, и на увеличение продолжительности жизни.

Интересными были и экспериментальные работы профессора Ю. Г. Григорова по установлению возможности увеличения средней продолжительности жизни экспериментальных животных под влиянием различных рационов, калорийно ограниченного питания, использования новых функциональных пищевых продуктов, повышения в пище щелочных валентностей, изменений режима питания и др.

Ю. Г. Григорову принадлежит приоритет в установлении связи между особенностями питания и здоровьем людей старших возрастов, проживающих в регионах с различным уровнем долгожительства. На протяжении ряда лет профессор Ю. Г. Григоров возглавлял научные экспедиции Института геронтологии. Вначале это была 10-летняя советско-американская тема по изучению феномена долгожительства в Абхазии, затем — в Азербайджане, что дало возможность изучить и дать гигиеническую оценку этническим особенностям питания населения в этих регионах. Кроме этого, Ю. Г. Григоровым и его коллективом совместно с клиническими подразделениями, руководимыми О. В. Коркушко, В. В. Поворознюком, С. М. Кузнецовой, были проведены широ-

комасштабные эпидемиологические исследования в Украине (Черкассы, Одесса, Винница, Белая Церковь, Черновцы, Крым и др.) по выяснению причин ускоренного старения населения.

Юрий Григорьевич уделял огромное внимание тому, чтобы результаты научных исследований шли в практику, доходили до людей. Так, результаты клинико-экспериментальных исследований, проведенных в лаборатории геродиетики, возглавляемой Ю. Г. Григоровым, во многом определили стратегию и тактику поиска пищевых продуктов, рационов и режимов питания, способствующих профилактике возрастной патологии и увеличению продолжительности жизни.

Ю. Г. Григоров уделял большое внимание разработке продуктов геродиетической направленности. Он заложил основы и активно работал над созданием новых специальных, регулируемых по химическому и микробному составу биологически активных продуктов, адаптированных к потребностям организма в старости. Он считал, что точно так, как должны производиться продукты детского питания, должна быть налажена и новая отрасль пищевой промышленности для производства функциональных геродиетических продуктов заданного состава, ибо для каждого возраста характерен определенный уровень обменных процессов, а, следовательно, и различная потребность в пищевых веществах и энергии.

В этом направлении им совместно с НИИ вирусологии и микробиологии НАН Украины, Технологическим институтом мяса и молока ААН, Университетом пищевых технологий и др. разработан и создан ряд новых специализированных пищевых продуктов и напитков геродиетической направленности. Это, прежде всего, кисломолочные продукты "Геролакт", "Лактогеровит" (в разработке его на правах соавторов участвовали специалисты КНДР и ГДР), "Витапролонгин", которые характеризуются повышенным содержанием белка, полиненасыщенных жирных кислот за счет включения в рецептуру растительного масла, имеют улучшенное соотношение кальция и фосфора (в фактическом питании лиц старших возрастов обычно определяется избыток последнего). Что очень важно, в производстве "Геролакта" была использована специальная бактериальная закваска "Стрептосан", микроорганизмы которой нормализуют состав микробиоценоза пищеварительного тракта, увеличивают количество молочнокислых бактерий и бифидобактерий в содержимом толстого кишечника, угнетают гнилостную и болезнетворную микрофлору, что в целом способствует нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта, снижает содержание общего холестерина, сахара крови, улучшает работу сердечно-сосудистой системы.

С целью профилактики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата совместно с отделением клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, руководимого в то время проф. Е. П. Подрушняком, а также с Украинским научно-исследовательским институтом мясной и молочной промышленности был разработан сухой молочный продукт "Космол". Оптимальные соотношения в продукте между белком, кальцием, фосфором и лактозой способствуют нормализации кальциевого обмена, усвоению его костной тканью, тем самым увеличивают ее минеральную насыщенность, повышая ее прочностные характеристики.

Лицензия на производство "Геролакта" в 90-е годы была закуплена Данией, и продукт почти 20 лет производился во всех странах Европейского экономического сообщества под названием "Гайо". Это украинский научный приоритет.

Кроме этих молочных продуктов был создан еще ряд геродиетических продуктов повышенной биологической ценности: диетический хлеб "Богатырь" и "Крепыш", печенье "Золотистое", сухой концентрат-кисель "Солнечный", низкокалорийные конфеты "Геротол", мороженое "Росинка", квас "Украинский", безалкогольные напитки "Одуванчик", "Родничок" и др. Таким образом, разработаны были не просто новые продукты, а сделан новый шаг в создании индустрии питания людей старших возрастов.

Нельзя не отметить большую медико-социальную значимость работ Ю. Г. Григорова по анализу питания одиноких нетрудоспособных лиц в специализированных учреждениях (дома-интернаты для престарелых и инвалидов, госпитали для участников Великой Отечественной войны, территориальные центры социального обслуживания). Вопросами изучения и анализа питания, разработкой и утверждением норм питания в домах-интернатах для престарелых и инвалидов лаборатория гигиены питания занималась всегда. И если в прежние годы питание в этих учреждениях бывало не всегда рациональным и чаще избыточным, то с 90-х годов на фоне общего социально-экономического неблагополучия в Украине оно стало недостаточным, резко разбалансированным и не являлось в таком виде лечебно-профилактическим средством антагонирования, а напротив, фактором риска в развитии возрастзависимой патологии и преждевременного старения. Это не могло не огорчать Юрия Григорьевича как ученика и человека, много лет работавшего над разработкой принципов и требований геродиетики, направленных на улучшение питания людей старших возрастов. Юрий Григорьевичставил эти вопросы перед выше-стоящими организациями. Выступал с обстоятельными докладами на сессии АМН Украины (2002 г.), посвященной обсуждению Государственной программы по питанию населения Украины, при утверждении Межотраслевой комплексной программы "Здоровье нации" на 2002–2011 гг. Он предложил основные положения развития геродиетики как перспективного направления современной науки о питании в Украине в ее строго научном и прикладном значении. Принимал участие в разработке программ "Здоровье пожилых", "Здоровье нации". Разрабатывал нормы питания для домов-интернатов для престарелых и инвалидов, для лечебно-профилактических учреждений ветеранов войны. И следует признать, что нормы питания для госпиталей были утверждены, и Кабинет министров Украины от 26.04.07 за № 680 выделил соответствующие ассигнования.

Ю. Г. Григорову принадлежит более 350 печатных работ, в т. ч. более 20 монографий, пособий, руководств и тематических сборников, вышедших при его авторстве или под его редакцией и изданных в стране и за рубежом. Он был автором 25 изобретений и патентов. Под его руководством выполнили работы и защитились 10 кандидатов и один доктор наук.

Он вел большую общественную работу. 15 лет был секретарем партийной организации института. Свято верил в преимущества социалистического строя. Очень болезненно воспринял развал Советского Со-

юза. Являлся членом Президиума Всесоюзного научного медицинского общества геронтологов и гериатров, проблемной комиссии "Проблемы лечебного питания", Научного совета "Медицинские проблемы питания" АМН СССР. Ю. Г. Григоров был членом редакционных советов журналов "Вопросы питания" (Россия), "Проблеми харчування" (Київ), редактором раздела журнала "Проблемы старения и долголетия".

По инициативе Юрия Григорьевича и под его руководством осуществлялось установление тесных научных контактов с учеными и исследовательскими учреждениями других республик Советского Союза (России, Грузии, Армении, Азербайджана и др.) а также зарубежных стран (ГДР, Болгарии, Чехословакии, КНДР и др.).

Юрий Григорьевич был активным пропагандистом знаний. Он неоднократно выступал по проблемам геронтологии, герогигиены и геродиетики как у нас в стране, так и за рубежом (в университетах Испании, Чехии, Словакии, Германии, Болгарии и др.). Ю. Г. Григоров многие годы являлся председателем Правления киевской организации общества "Знания", членом Президиума общества "Знания" Украины.

Идеи Ю. Г. Григорова и его клинико-экспериментальные наработки берутся на вооружение клиникой, гигиеническими лабораториями и социальными учреждениями.

Институт геронтологии был его родным домом, его второй альма матер. Здесь Ю. Г. Григоров стал доктором наук, профессором, лауреатом государственных премий УССР, заслуженным деятелем науки. Он высоко ценил (и часто обращал на это внимание молодых ученых и сотрудников) исключительно доброжелательную, академическую атмосферу института, созданную его руководством — прежде всего Д. Ф. Чеботаревым, В. В. Фролькисом, Н. Б. Маньковским.

Научная и практическая деятельность Ю. Г. Григорова была отмечена высокими государственными наградами. Ему дважды присуждалась Государственная премия Украины в области науки и техники: в 1989 г. — за цикл работ "Разработка научных основ и технологии биологически активного молочного продукта "Геролакт" и бактериальной закваски "Стрептосан", их промышленное производство и применение с целью совершенствования структуры питания населения старшего возраста", а в 1998 г. — за цикл работ "Биология молочнокислых бактерий, разработка научных принципов создания на их основе препаратов и продуктов направленного действия для человека и животных, организация промышленного производства и внедрение в народное хозяйство". За высокое профессиональное мастерство в 1997 г. ему присвоено звание Заслуженного деятеля науки и техники Украины. Его научные достижения отмечены серебряной медалью ВДНХ и дипломами. За многолетнюю добросовестную работу, внедрение достижений науки в практику здравоохранения Ю. Г. Григоров был отмечен Почетной грамотой Верховного Совета Украины, Почетной грамотой Кабинета министров Украины и др.

Ю. Г. Григоров любил и ценил жизнь в самых разных ее проявлениях. Для него самой большой радостью была (как он сам отмечал) радость человеческого общения. Он обладал большой притягательной силой, в общении был прост и доступен. Его дверь для всех всегда была открыта.

В своем завещании он писал: *"Многое еще хотелось бы сделать, но, видимо, не судьба. Благодарен ей (судьбе) все же, что она подарила мне многих товарищей, друзей, отношения и дружба с которыми были для меня радостью. Хочется надеяться, что в большой степени это было искренне взаимно".*

Он любил поэзию Есенина, Тютчева, Гамзатова, Высоцкого, романсы Штоколова, Вертиńskiego; преданно любил свою Орловщину — родину великих русских писателей и поэтов — Тургенева, Лескова, Тютчева, Фета. Неоднократно бывал в Спасском-Лутовинове, а также в Ясной Поляне. Свято чтил могилы родных и многих товарищей, которые ушли из жизни раньше.

Работать с ним было интересно, хотя и не всегда просто. Прошедшие его школу справедливо считают, что им повезло — знать и работать с таким сильным, мудрым, доброжелательным, отзывчивым и требовательным человеком — счастье и ответственность.

Без сомнений, жизненный и творческий путь Ю. Григорова — это целая эпоха, в зеркале которой отразились все сложные веяния XX века, насыщенные неутомимым творческим поиском, достижениями и открытиями. И завершить наш очерк хочется выражением: "Ars longa, vita brevis". Дело Ю. Г. Григорова живет.

Поступила 10.03.2016

**ПРО ЖИТЯ, НАУКОВУ ТА ГРОМАДСЬКУ ДІЯЛЬНІСТЬ ВИДАТНОГО
УКРАЇНСЬКОГО ВЧЕНОГО, ЗАСНОВНИКА ГЕРОДІЄТИКИ,
ПРОФЕСОРА ЮРІЯ ГРИГОРОВИЧА ГРИГОРОВА (16.05.1931–01.11.2010)**

В. В. Безруков, Л. Л. Синеок

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Наведено нарис життя, наукової і громадської діяльності видатного вченого-геродієтолога професора Юрія Григоровича Григорова.

**LIVE, SCIENTIFIC AND SOCIAL ACTIVITIES OF DISTINGUISHED
UKRAINIAN SCIENTIST, THE FOUNDER OF GERODIETETICS,
PROFESSOR YURI GRIGORIEVICH GRIGOROV (16.05.1931–01.11.2010)**

V. V. Bezrukov, L. L. Sineok

State institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Presented is an essay of life, scientific and public activity of outstanding scientist-gerodetologist professor Yuri Grigorievich Grigorov.

Сведения об авторах

В. В. Безруков — директор института, академик НАМН Украины
Л. Л. Синеок — гл.н.с. лаборатории геродиететики, к.м.н. (sineof@geront.riev.uf)

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 25, № 1. — С. 11–22

УДК 579.61+616

А. А. Ковалёва, М. М. Великая

Национальный фармацевтический университет, 61124 Харьков

И. И. МЕЧНИКОВ — ОСНОВАТЕЛЬ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ И УЧЕНИЯ О ПРОБИОТИКАХ

Рассмотрено несколько фундаментальных областей микробиологии, иммунологии и физиологии, органически связанных с идеями И. И. Мечникова, который первый выявил роль симбиотических взаимоотношений в обеспечении резистентности организма. Он считал, что смерть не является всеобщим законом природы, поскольку с усложнением организма исчезает способность к регенерации, появляются процессы старения, смерть. Мечников предполагал, что смерть наступает вследствие недостатка обмена в собственных тканях, а старость есть болезнь, которую нужно лечить, как всякую другую. Фагоцитоз живых, но измененных в результате жизнедеятельности клеток, действительно может вызывать слабое вялотекущее воспаление и атрофию тканей, что, в свою очередь, приведет к развитию болезней старения.

Ключевые слова: И. И. Мечников, макрофаги, старение, смерть, гнилостные бактерии, микробный антагонизм, probiotiki.

И. И. Мечников был первым биологом, не только обратившим внимание на роль симбиотических взаимоотношений в обеспечении резистентности организма, но и концептуально обосновавшим возможность использования этих биоценотических связей в практических целях. Хотя далеко не все конкретные позиции И. И. Мечникова в рассматриваемой области подтвердились в дальнейшем, совершенно очевидно, что именно в его трудах следует искать истоки двух основополагающих научных направлений в современной микробиологии: учение о роли нормальной микрофлоры в жизнедеятельности организма и учение о микробном антагонизме.

© А. А. Ковалёва, М. М. Великая, 2016.

И. И. Мечникову принадлежит замечательная по своей глубине идея о том, что организм животного и человека представляет собою уникальную симбиотическую систему, важную роль в которой играют симбионты-микробы. Все дальнейшее развитие учения о нормальной микрофлоре полностью подтвердило эту позицию. Более того, открытие симбиоза макро- и микроорганизмов на внутриклеточном и особенно на генетическом уровнях позволяет считать данный тип взаимоотношений одним из определяющих факторов как в онто-, так и в филогенезе. Этот аспект научного наследия И. И. Мечникова заслуживает специального рассмотрения [1].

Особо следует подчеркнуть, что идеи И. И. Мечникова, относящиеся к проблеме нормальной микрофлоры, приобрели принципиально новое звучание с момента открытия симбиоза на генетическом уровне, позволяющего предполагать непосредственное участие маскированных внутриклеточных симбионтов в регуляции важнейших генетически детерминированных жизненных процессов. Данное открытие имеет непосредственное отношение к проблеме дифференцировки клеток в норме и при патологии, включая онкогенез.

Учение о нормальной микрофлоре тесно смыкается с учением о микробном антагонизме. 90 лет назад трудно было себе представить, что прямым следствием работ И. И. Мечникова, посвященных исследованию антагонистических свойств молочнокислых бактерий, с одной стороны, станет учение об антибиотиках, и концепция о роли микробного антагонизма в развитии микробных биоценозов — с другой. Без антибиотиков невозможно представить себе современную практическую медицину, включая онкологию и трансплантационную хирургию, а без учения о микробном антагонизме современная микробная биоценология также была бы немыслима [2].

Одной из наиболее фундаментальных глав научного наследия И. И. Мечникова является учение об ортобиозе, включая прикладной его раздел — попытку продления индивидуальной жизни человека путем воздействия на его симбиотическую микрофлору.

Будучи по духу не только ученым, но и философом, И. И. Мечников, естественно, не мог обойти вниманием вечную проблему бытия и небытия (не случайно психологические портреты Гете и доктора Фауста нашли свое место в его научном наследии [3]). Проведенный им анализ этого извечного вопроса имел серьезные научные последствия: результатом явилось основание новой биологической дисциплины — геронтологии — и формулировка концепции ортобиоза, в должной мере не оцененной, как нам представляется.

Фактически продолжением эволюционных взглядов и теории фагоцитоза является теория старения Мечникова. Сравнительное изучение смерти приводит Мечникова к заключению, что она не является всеобщим законом природы. Естественная смерть отсутствует у одноклеточных и у более высокоорганизованных животных, среди которых полипы, кольчатые черви и другие, обладающие способностью регенерации, не наблюдается естественной смерти. Однако с усложнением орга-

низма исчезает способность размножения почкованием и способность к регенерации, появляется смерть. По мере дальнейшего усложнения организации живого возникает не только смерть, но и предшествующий ей процесс старения. Уже простейшим животным присуща дряхлость. Инфузории интенсивно размножаются в сосудах с настоем сена или листьев. После ряда поколений инфузории становятся все мельче, у них появляются признаки кахексии, и если они не конъюгируют, то умирают от истощения. После оплодотворения инфузории принимают обычный вид. То же самое наблюдается у других простейших. Если оплодотворение не наступает, то это приводит к смерти, но такая смерть является случайной, подобной смерти от голода. Мечников справедливо отмечает, что истощение перед конъюгацией нельзя сравнивать со старением животных или деревьев, которое предшествует не обновлению, а смерти. Обновляться инфузории могут и при добавлении бульона [4, 5].

Настоящей же старостью является такая стадия существования, когда силы слабеют с тем, чтобы более не восстановиться. У животных с определенным жизненным циклом признаков старения практически нет. Изучение поденок, живущих всего несколько часов, показало, что их смерть не зависит от процессов старения, от развития каких-либо заболеваний. Нельзя ее объяснить и действием фагоцитов, все органы сохранены, морфологических признаков старения нет.

Куколка шелкопряда во время метаморфоза питается за счет собственных тканей и ничего не выделяет, а продукты обмена накапливаются в мальпигиевых сосудах. После выхода из кокона бабочка выбрасывает эти продукты наружу, и повторяет это в течение первых дней. Но затем выделения прекращаются, а продукты обмена накапливаются в выделительных органах. При впрыскивании выделений гусеницам и молодым бабочкам они оказывают на организм ядовитое воздействие. На основании этих данных Мечников предполагает, что смерть наступает от отравления вследствие недостатка обмена в собственных тканях.

У низших позвоночных старость также мало заметна, как и у беспозвоночных. Но уже у птиц и млекопитающих признаки старческой атрофии явно выражены. Старение как некий процесс, предшествующий смерти, появляется только на поздних стадиях эволюции. В то же время, Мечников пишет, что ошибочно смотреть на старость, как на физиологическое явление, старость есть болезнь, которую нужно лечить, как всякую другую [5].

Чем же характеризуется процесс старения? В старости уменьшается рост и масса тела организма, становятся хрупкими кости, жесткими мышечные ткани, стенки сосудов утрачивают эластичность. Когда соединительная ткань значительно развивается в каком-нибудь органе, то он становится тверже. Отвердение это называется склерозом печени, почек, сосудов и так далее. Чаще всего этому изменению подвергаются артерии.

В то же время, при старении постоянно наблюдается атрофия паренхиматозных тканей. Как отмечал Илья Ильич, в старческой атрофии

мы всегда встречаем одну и ту же картину: атрофию благородных и специфических элементов тканей и замену их гипертрофированной соединительной тканью. В печени соединительная ткань вытесняет печеночные клетки. То же происходит и в почках, в которых соединительная ткань затягивает каналы, необходимые для выделения вредных растворимых веществ.

Мечников в ходе исследований не раз наблюдал, как фагоциты захватывают и уничтожают омертвевшие или ослабевшие клетки самого организма. Макрофаги не только уничтожают микробов, но и участвуют в рассасывании кровоизлияний и рубцевании ран. Когда при инсульте кровь попадает в какую-нибудь часть мозга и вызывает паралич, фагоциты скапливаются вокруг кровяного сгустка и пожирают его вместе с заключенными в нем эритроцитами. Мечников приходит к выводу, что микрофаги в основном излечивают нас от микробов, а макрофаги — от таких механических повреждений, как кровоизлияния, ранения и так далее [5, 7].

На основании этих наблюдений Мечников предполагает, что в старости клетки организма становятся мишенью для пожирания фагоцитами. Фагоциты в огромном количестве притекают к почкам, где скапливаются вокруг почечных канальцев и уничтожают их. В яичниках и яичках точно так же вытесняются и заменяются клетками соединительной ткани. Пористость костей у старииков зависит от рассасывания и разрушения скелета макрофагами, наводняющими костные пластинки. Точно также нервные клетки замещаются соединительнотканными клетками невроглии. Илья Ильич пишет: "В мозгу старииков и старых животных очень многие нервные клетки окружены макрофагами и поедаются ими. Основываясь на новейших исследованиях, я более чем когда либо остаюсь при том мнении, что нервные клетки пожираются макрофагами" [5]. Старческий склероз относится к явлениям того же порядка, что и склероз органов, вызванный различными болезнетворными причинами. Таким образом, макрофаги, в течение жизни охраняющие организм, в старости ускоряют его гибель. Мечников полагает, что в старости благородные элементы ослабеваются в значительно большей степени, чем соединительнотканые элементы. Органы, производящие фагоциты — селезенка, костный мозг, лимфатические узлы, — тоже проявляют признаки соединительнотканного перерождения, тем не менее они сохраняются лучше. Поэтому макрофаги функцию распознавания и фагоцитоза ослабленных клеток успешно выполняют и в старости.

Но чем же вызваны процессы перерождения тканей, которые делают их мишенью для атаки макрофагами, и каким образом предупредить атрофию? Смерть, полагал Мечников, аналогична сну. Сон же организму нужен для того, чтобы освободиться от шлаков. При бодрствовании обмен веществ идет быстро, шлаки не успевают выводиться из организма и клетки отправляются ими, во время сна обмен замедляется и шлаки удаляются из организма.

Вероятно, ослабление клеток и их фагоцитоз макрофагами является следствием медленного, длительного отравления ядами и шлаками. Но

откуда эти шлаки? Во-первых, ученый понимал, что источником отравления клеток являются сами элементы нашего тела. Во-вторых, источником шлаков являются микробы, постоянно живущие в организме и выделяющие токсины. Прежде всего, — это микробы кишечника.

Хорошо известно, что толстый кишечник содержит огромное количество гнилостных бактерий. Мечников отмечает, что у птиц толстый кишечник короче, а продолжительность жизни больше, чем у млекопитающих. Более того, бегающие птицы, у которых толстый кишечник больше, живут мало, а летающие млекопитающие, у которых толстый кишечник недоразвит, — долго. На основании этих наблюдений Илья Ильич приходит к выводу о том, что чем длиннее толстый кишечник, тем короче жизнь [4, 5].

В моче человека и животных были найдены производные фенола, крезола, индола, масляной кислоты и так далее. Застой содержимого кишечника вызывает увеличение содержания фенола и индола в крови и моче. Эти наблюдения привели к мысли, что перечисленные продукты выделяются микробами, живущими в кишечнике. Всасываясь стенками кишечника, они проникают в кровь и вызывают нарушения здоровья. Для доказательства того, что продукты кишечного гниения вызывают старческие изменения, Мечников вводил кроликам и свинкам паракрезол, индол и скатол. У животных через несколько месяцев развивался склероз аорты и гипертрофия фиброзной ткани. Предположение о роли кишечной флоры в развитии старости уже не есть гипотеза, как прежде, а научно установленный факт, считает Мечников. Он пишет, что систематические исследования, выполненные за последние годы в его лаборатории, поставили вне всякого сомнения вредное влияние индола, фенолов и масляной кислоты — продуктов кишечного гниения и брожения — на самые ценные ткани организма.

Каким же образом можно изменить микрофлору кишечника и уничтожить гнилостные бактерии? Вначале были попытки дезинфекции кишечника различными антисептиками (нафтол, каломель, салол, нафталин и другие), взятыми в безвредных для человека дозах. Но эти попытки оказались безуспешными. Не помогли и слабительные. Мечников пытается использовать ферменты, выделяемые личинками моли: они губительны для гнилостных микробов. Но опыты положительного результата не дают. Он пытается применить ферменты кишечника животных, питающихся падалью (в трупах всегда много гнилостных микробов; если они безвредны для животного, значит, в кишечнике должны быть убивающие их вещества), но опять без успеха.

Тогда Илья Ильич вспоминает об антагонизме бактерий. Еще ранее на основании своих экспериментов Мечников приходит к выводу, согласно которому бактерии в кишечнике не просто существуют, а взаимодействуют друг с другом либо подавляя, либо, наоборот, стимулируя друг друга. Например, в некоторых случаях холерный вибрион находит благоприятную среду, размножается и отправляет ядами организм, а в других случаях он попадает в такую микробную среду, в которой не может размножаться и его токсины нейтрализуются. Холерный вибрион

вырабатывает смертельный яд, но ведь яды вырабатывают и другие микробы, обитающие в кишечнике. Мечников использует различные питательные среды и показывает, что в присутствии одних микробов холерный вибрион может размножаться, а в присутствии других — нет.

Мечников решил проверить, что происходит в живом организме на кроликах, которые рождаются на свет практически стерильными. Он ввел в организм новорожденных кроликов холерный вибрион, и они погибли. Затем Мечников ввел новорожденным вибрион в сопровождении бактерий, ослабляющих вибрион. Холера не развивалась, это было видно по симптомам и на вскрытии. Но кролики все равно погибли от сопутствующих бактерий. Они оказались вредными и для вибриона, и для кроликов. Таким образом, возникла и была доказана идея "микробов против микробов", то есть фактически была заложена основа для открытия антибиотиков. Когда Флеминг обнаружил, что оставленная на воздухе культура микробов погибла от попавшего в нее плесневого гриба, то он был уже подготовлен к тому, чтобы понять смысл этого явления и открыть антибиотики [7].

Гнилостные бактерии не живут в среде, содержащей молочную кислоту. Молоко не гниет. Таким же эффектом обладают и другие продукты: квашеная капуста, соленые огурцы. Молоко скисает, потому что палочка молочнокислого брожения вырабатывает молочную кислоту, препятствуя размножению бактерий гниения. Но если просто принимать внутрь молочную кислоту, эффект будет слабый: она всасывается в желудке и не поступает в толстый кишечник. Поэтому нужно, чтобы молочная кислота вырабатывалась в самом кишечнике. А для этого следует употреблять молочнокислые бактерии.

Мечников изучает кефир, простоквашу, кумыс, кислое молоко кавказцев и египтян. Во всех этих продуктах он обнаруживает кроме молочнокислой палочки бактерии спиртового брожения. Однако алкоголь вредно действует на организм, а необходимо уменьшить поступление вредных бактерий. Мечников знал, что в Болгарии есть местности, где многие жители доживают до ста и более лет, питаясь в основном йогуртом. Именно на чистой культуре болгарской палочки для закваски остановился Илья Ильич. Лучше всего, считал Мечников, употреблять кислое молоко, приготовленное при помощи чистых культур молочно-кислых бактерий, а также эти культуры в виде мягкой мази, которую можно смешивать с вареньем. Среди молочнокислых бактерий лучше других действует болгарская палочка и стрептобациллы, считал Мечников. Оказалось, что болгарская палочка нуждается в сахаре и поэтому плохо развивается в толстых отделах кишечника. Тогда из кишечника собаки был выделен *Glycobacter peptolyticus*, образующий сахар из крахмала и хорошо живущий в толстой кишке. Употребление кислого молока, содержащего оба вида бактерий, приводило к полному прекращению выработки ядовитых веществ в толстом кишечнике и оказывало благоприятное воздействие на организм.

Свою теорию Илья Ильич решил проверить на себе. Диета Мечникова была следующей. Полное прекращение употребления напитков,

содержащих алкоголь, а также неупотребление сырых продуктов. Пить только кипяченую воду, кипяченое молоко и очень слабый чай. Употребление мяса — 100–150 г в день. Употреблял Илья Ильич мучное, вареные овощи и плоды. Кроме того, дважды в день, на завтрак и ужин, он ел овощной суп. А в обед и во время завтрака выпивал по 300 г простокваша. Каждый день Мечников съедал много фиников, начиненных болгарской палочкой или просто обваренных кипятком. В обед и на ужин съедал по чайной ложке живой культуры болгарских лактобактерий с вареньем или без него [6].

В настоящее время признается, что Мечников является основоположником учения о пробиотиках [11]. Однако о простокваше как средстве продления жизни забыли, по крайней мере, в официальной науке. И только в 2011 г. в журнале *PLoS One* была напечатана статья японских ученых, которые показали, что *Bifidobacterium animalis* увеличивает продолжительность жизни мышей, влияя на образование полиаминов в кишечнике [10].

Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512 изменяет микрофлору кишечника и повышает концентрацию полиаминов в кишечнике не только мышей, но и человека. Употребление йогурта, содержащего этот штамм, увеличивает уровень полиаминов в кишечнике и снижает маркеры острого воспаления у госпитализированных пожилых пациентов. В Северной Америке в настоящее время производится препарат, содержащий пробиотики и обладающий анти-возрастным и анти-стрессовым действием [7].

Полиамины путресцин, спермидин и спермин нужны для роста клеток, дифференцировки, а также синтеза ДНК, РНК и белков. Они обладают противовоспалительной и антимутагенной активностью. Внутриклеточная концентрация спермидина снижается с возрастом, а ее увеличение повышает длительность жизни дрожжей, мух и иммунных клеток человека. В стареющих клетках спермидин вызывает деацетилирование H3 гистона, а снижение его уровня ведет к гиперацетилированию гистонов, образованию реактивного кислорода, повышению некроза клеток и уменьшению длительности жизни. Деацетилирование хроматина приводит к повышению транскрипции генов аутофагии и запускает аутофагоцитоз в клетках дрожжей, мух и человека. Интенсификация аутофагоцитоза клеток увеличивает продолжительность жизни.

Аутофагоцитоз — процесс внутриклеточной деградации. Субстратами для макроаутофагии являются районы цитоплазмы, поврежденные клеточные органеллы и внутриклеточные микробы. При аутофагоцитозе компоненты цитоплазмы окружаются мембранный структурой. Когда мембрана замыкается, образуются содержащие субстрат и окруженные двумя слоями мембранны аутофагосомы, которые сливаются с лизосомами. После расщепления продукты катаболизма выбираются вновь в цитозоль. При микроаутофагии субстрат непосредственно захватывается при инвагинации мембранны лизосом. Применение LKM512 штамма *B. animalis* увеличивает содержание полиаминов и аутофагоцитоз клеток толстого кишечника мышей. Пробиотик

LKM512 нормализует также паттерн экспрессии генов в клетках толстого кишечника [9].

При старении обычно развивается состояние хронического слабого воспаления, о котором судят по определенному спектру цитокинов в крови. Считается, что хроническое воспаление ведет к развитию таких заболеваний старения, как слабоумие, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет II типа, остеопороз, ревматоидный артрит и даже рак. Состояние воспаления очень чувствительно к микрофлоре кишечника и наоборот. С возрастом микрофлора кишечника меняется. Увеличивается содержание *Bacteroidetes* по сравнению с *Firmicutes*. Снижается содержание бифидобактерий. Предполагается, что существует связь между развитием слабого воспаления и изменением микрофлоры кишечника у пожилых людей. Длительное введение смеси аргинина с *LKM512* штаммом *B. animalis* подавляет хроническое стерильное воспаление, увеличивает продолжительность жизни и улучшает память в пожилом возрасте у мышей [9]. Добавление в диету мышей смеси аргинина и пробиотика *LKM512* снижает синтез таких цитокинов воспаления, как *IL-8*, *IL-6*, фактора некроза опухолей альфа, а также C-реактивного белка. Следовательно, с помощью пробиотиков можно снизить хроническое воспаление и с помощью этого замедлить развитие болезней, связанных с хроническим воспалением. Неспецифический иммунитет является основным механизмом слабого хронического стерильного воспаления. В свою очередь, основой неспецифического иммунитета является фагоцитоз как патогенов, так и апоптотических клеток организма. Фагоцитоз патогенов вызывает выброс цитокинов воспаления. Фагоцитоз же апоптотических клеток или клеточных обломков, наоборот, должен вызывать иммуносупрессию и высвобождение противовоспалительных цитокинов.

Каким же образом может развиваться хроническое стерильное воспаление, ведущее к старению тканей?

Согласно первому сценарию, клетки погибают самостоятельно вследствие апоптоза или некроза и поглощаются фагоцитами с помощью *RAGE* рецептора, что вызывает слабую воспалительную реакцию. Фосфатидилсерин является сигналом для поглощения апоптотических клеток макрофагами. При этом воспаление обычно не развивается. В то же время, если фосфатидилсерин узнается таким рецептором макрофагов, как *RAGE*, активируются гены воспаления и развивается стерильное воспаление [12]. Согласно этому сценарию, макрофаги являются только мусорщиками. Они активно не распознают ослабевшие или переродившиеся клетки и не уничтожают их. В результате фагоцитоза мертвых клеток развивается слабое воспаление.

Согласно второму сценарию, причиной развития слабого воспаления является не столько апоптоз или некроз клеток, сколько ухудшение функций фагоцитов, которое может способствовать развитию воспаления с помощью двух механизмов. Во-первых, недостаточное поглощение апоптотических клеток может приводить к развитию воспаления и аутоиммунного процесса. [12]. Во-вторых, в стареющих фагоцитах мо-

жет снижаться активация иммуносупрессивного ответа. Оба сценария не рассматривают возможность распознавания фагоцитами живых, но ослабленных и перерожденных клеток и их уничтожения. Действительно, еще недавно общее мнение сводилось к тому, что клетки поглощаются фагоцитами только в том случае, если они уже коммитированы к гибели путем апоптоза или некроза. Возможность вклада фагоцитоза живых клеток в развитие патологий не рассматривалась. В то же время, согласно представлениям Мечникова, в старости фагоциты сохраняют свою способность поглощать и уничтожать ослабевшие от интоксикации, но живые клетки. Располагает ли современная наука экспериментальными данными, подтверждающими правоту Мечникова? Развивается ли слабое воспаление, предшествующее появлению множества болезней старения, вследствие самостоятельной гибели клеток путем апоптоза и некроза или в результате активного узнавания фагоцитами живых клеток и их уничтожения?

Ранее полагали, что экспрессия фосфатидилсерина, являющегося сигналом "съешь меня", происходит только на мертвых или погибающих клетках. Однако оказалось, что многие живые клетки могут экспрессировать фосфатидилсерин на своей поверхности, что вызывает фагоцитоз таких клеток [8]. Фагоцитоз живых клеток назвали фагоптозом. Ингибирование фагоптоза предотвращает гибель клеток. Фагоптозу подвергаются состарившиеся эритроциты, активированные нейтрофилы, наблюдается он в течение развития *Caenorhabditis elegans*. На основании экспериментальных данных, полученных при изучении *C. elegans*, ученые предположили, что фагоциты выполняют функцию примитивного, но эволюционно консервативного надзора, который узнает и удаляет измененные под воздействием стресса или интоксикации клетки собственных тканей.

При воспалении нейронов на мемbrane клеток увеличивается содержание фосфатидилсерина, который узнают специфические рецепторы макрофагов микроглии. Такое распознавание приводит к фагоптозу стрессированных, но живых нейронов.

Более того, макрофаги мозга фагоцитируют функциональные живые нейроны после временной ишемии, способствуя тем самым развитию атрофии мозга. Гибель нейронов и функциональные нарушения после церебральной ишемии можно предотвратить, специфически блокируя фагоптоз, активируемый узнавшими фосфатидилсерин рецепторами макрофагов.

Клетки микроглии обычно находятся в спокойном состоянии. Однако с возрастом увеличивается фагоцитарная активность микроглии в мозге здоровых, но стареющих крыс, мышей и человека. Клетки микроглии активируются при таких нейродегенеративных заболеваниях, развивающихся у пожилых людей, как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона.

Эти исследования позволяют возродить гипотезу Мечникова, предложенную им более ста лет назад. Фагоцитоз живых, но измененных в результате жизнедеятельности клеток, действительно может вызывать

слабое вялотекущее воспаление и атрофию тканей, что в свою очередь приведет к развитию болезней старения. Так как сущность старения заключается в поглощении ослабленных благородных элементов сохранившими способность фагоцитировать макрофагами, то средством борьбы против патологического старения должно быть усиление благородных элементов и, как полагал Мечников, ослабление макрофагов.

Одним из сотрудников лаборатории Мечникова Бордэ было показано, что при введении в брюшную полость морской свинки крови кролика в организме животного вырабатывается антитоксин, и кровь свинки убивает кролика. Антитоксин растворяет эритроциты так, что кровь кролика становится прозрачной. Но к такому результату приводят большие дозы антитоксина. Оказалось, что малые дозы крови свинки стимулируют в организме кролика образование клеток крови в несколько раз. Это привело Илья Ильича к мысли о том, что свинке можно вводить не только кровь другого животного, но и клетки печени, мозга и других тканей. В ответ на введение клеток организм должен вырабатывать вещества, малые дозы которых будут стимулировать усиленное производство соответствующих клеток. Возникла мысль о создании самых различных стимулирующих сывороток. Что касается ослабления фагоцитов, то возможно приготовление сывороток против самых разнообразных элементов, в том числе и макрофагов, считал Мечников.

К сожалению, из-за технических сложностей Мечникову не удалось продолжить исследования. Самой главной причиной неудач было отсутствие метода, который позволил бы точно установить титр или концентрацию "цитотоксинов" или антител в современной терминологии, что не давало возможности правильно определить дозировку препарата.

Мечников является основоположником многих современных научных направлений — учение о роли нормальной микрофлоры в становлении иммунной системы; гнотобиоз; роль микробов-симбионтов в пищеварении и метаболизме; проблема вирогенеза и ее связь с онкогенезом; внутриклеточный микробный симбиоз и эволюция внутриклеточных структур; проблема дисбактериозов и ее значение в патологии человека, геронтология и концепция ортобиоза.

И в заключение хотелось бы отметить, что Мечников предлагал изучить у старых животных влияние различных веществ, полученных из органов, на борьбу между благородными клетками и фагоцитами. Так как лучше всего защищаются от фагоцитоза ткани очень молодые, то он считал, что следует искать предохранительные вещества в эмбриональных органах. Фактически Илья Ильич предсказал развитие такого направления в медицине, как фетальная терапия.

Список использованной литературы

1. Волянский Ю. Л., Хаитов Р. М., Мальцев В. И. Развитие идей И. И. Мечникова в современном естествознании // Здоровье Украины. — 2015. — № 9 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://health-ua.com/article/1077.html>

2. *Волянский Ю. Л. Хаитов Р. М., Мальцев В. И.* Развитие идей И. И. Мечникова в современном естествознании // Здоровье Украины. — 2015. — № 10 [Электронный ресурс]. — Режим доступа <http://health-ua.com/article/1072.html>
3. *Мечников И. И.* Пессимизм и оптимизм. — М.: Советская Россия, 1989. — 640 с.
4. *Мечников И. И.* Избранные биологические произведения. — М.: Изд-во Академии наук СССР, 1950. — 798 с.
5. *Мечников И. И.* Этюды о природе человека: Опыт оптимистической философии: Собр. соч. в 17-ти томах. Том 11. — Медгиз, 1956. — 267 с.
6. *Мечникова О. Н.* Жизнь Ильи Ильича Мечникова. — М.: КомКнига, 2007. — 156 с.
7. *Попов Н. Н., Колотова Т. Ю.* Научные идеи Мечникова и современность // Аннали Мечниковського інституту. — 2015. — № 3. — С. 75–98.
8. *Brown G. C., Neher J. J.* Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: ‘Phagoptosis’ // Trends Biochem. Sci. — 2012. — 37. — P. 325–332.
9. *Kibe R., Kurihara S., Sakai Y. et al.* Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice // Sci. Rep. — 2014. — 4. — P. 45–48.
10. *Matsumoto M., Kurihara S., Kibe R. et al.* Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production // PLoS One. — 2011. — 6. — P.e23652.
11. *Podolsky S.* Cultural divergence: Elie Metchnikoff’s *Bacillus bulgaricus* therapy and his underlying concept of health // Bull. Histo. Med. — 1998. — 72. — P. 1–27.
12. *Sims G. P., Rowe D. C., Rietdijk S. T. et al.* HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer // Annu. Rev. Immunol. — 2010. — 28. — P. 367–388.

Поступила 8.02.2016

І. І. МЕЧНІКОВ — ЗАСНОВНИК ТЕОРІЇ СТАРІННЯ І ВЧЕННЯ ПРО ПРОБІОТИКИ

Г. О. Ковальова, М. М. Велика

Національний фармацевтичний університет, 61124 Харків

Розглянуто кілька фундаментальних галузей мікробіології, імунології та фізіології, органічно пов’язаних з ідеями І. І. Мечникова. І. І. Мечников перший виявив роль симбіотичних взаємовідносин в забезпеченні резистентності організму. Він вважав, що смерть не є загальним законом природи, оскільки з ускладненням організму зникає здатність до регенерації, з’являються процеси старіння, смерть. Мечников передбачає, що смерть настає внаслідок нестачі обміну у власних тканинах, а старість є хворобою, яку потрібно лікувати, як будь-яку іншу. Фагоцитоз живих, але змінених в результаті життєдіяльності клітин, дійсно може викликати слабке уповільнене запалення і атрофію тканин, що, у свою чергу, призведе до розвитку хвороб старіння.

**I. I. MECHNIKOV – THE FOUNDER OF THEORY
OF AGING AND DOCTRINE OF PROBIOTICS****A. A. Kovalyova, M. M. Velikaia**

The National University of Pharmacy, 61124 Kharkov

Dealt with have been several fundamental areas of microbiology, immunology and physiology, connected with the ideas of I.I. Mechnikov. Mechnikov was first who established the role of symbiotic interrelationships in the provision of organism resistance. He considers that death is not a general law of nature, since with increasing complexity of the organism its capacity for regeneration disappears and, instead, the processes of aging and death appear. In his view the death occurs due to the lack of metabolism in the proper tissues and aging is a disease that should be treated like any other illness. The phagocytosis of alive cells (but modified as a result of their activity) can indeed cause a weak low-grade inflammation and atrophy of tissues that, in turn, leads to unhealthy aging.

Сведения об авторах**Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

А. А. Ковалева — асистент кафедры, к.м.н.(annakovalyova@gmail.com)

М. М. Великая — доцент кафедры, к.фарм.н.

Н. В. Дубинина

Национальный фармацевтический университет, 61001 Харьков

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

Роль микрофлоры в жизни человека, поддержании его здоровья и долголетия неоспорима. Микрофлора кишечника человека выполняет множество функций. Среди особенно важных можно назвать поддержание естественной резистентности макроорганизма и иммунизирующее действие. В течение жизни качественный и количественный состав кишечной микрофлоры может меняться в зависимости от возраста человека, применения лекарственных препаратов (особенно антибиотиков), особенностей питания, заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. В результате многочисленных мониторинговых исследований характера и последствий при нарушении микробоценоза кишечника получены данные о причинно-следственной связи нарушений в кишечном биоценозе с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта, но и сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, аллергическими, аутоиммунными болезнями, преждевременным старением. Современные исследования свидетельствуют о том, что старение организма человека характеризуется значительными изменениями в видовом спектре кишечной флоры. Проанализированы опубликованные данные, которые свидетельствуют о формировании микробиоценоза, об изменениях, характерных для патологических состояний и процессов старения организма, а также необходимости разработки рациональных подходов к возможному решению проблем здоровья и долголетия.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, бактерии, антибиотики, дисбиоз, патологические состояния, здоровье, старение, пробиотики, пребиотики.

В настоящее время возрос интерес к кишечной микрофлоре и ее влиянию на здоровье, болезни человека и процессы старения. Результаты научных исследований проведенных за последнее время, свидетель-

ствуют о связи кишечного биоценоза с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями [22], аллергическими [23], аутоиммунными болезнями [6], преждевременным старением [6, 8] и др. На интенсивность данного процесса влияют как состояние микробиоценозов (плотность микробных популяций, скорость их размножения), так и уровень естественной резистентности организма хозяина. Немаловажную роль играют и дополнительные факторы, влияющие на микробные сообщества — такие, как антимикробная, химио- и иммуномодулирующая терапия [8].

Недостаточные исследования возрастных изменений по изучению состава микрофлоры кишечника человека затрудняют четкое понимание влияния этих изменений на микробную популяцию. Это, в свою очередь, замедляет выработку возможных терапевтических стратегий, которые смогли бы свести к минимуму или исключить такие изменения.

Целью работы является анализ опубликованных данных, которые свидетельствуют о формировании микробиоценоза, об изменениях, характерных для патологических состояний и процессов старения организма, а также необходимости выработки рациональных подходов к возможному решению проблем здоровья и долголетия.

В кишечнике человека находится около 500 видов микроорганизмов, общее число которых достигает 10^{14} , что на порядок выше общей численности клеточного состава человеческого организма [7]. Изначально стерильный ЖКТ начинает заселяться организмами в течение первых часов после рождения. Колонизация кишечника микроорганизмами происходит сразу после рождения микробами из внешней среды и при грудном вскармливании — протеобактериями, но уже к 5–10 дню содержащиеся в молоке бифидобактерии младенческих штаммов становятся доминирующими. Они составляют 60–91 % микробиоты детей, находящихся на грудном вскармливании и около 50 % — на искусственном [18]. По мнению авторов [19], эти бактерии могут модулировать экспрессию генов в микроорганизмы для создания оптимальной среды для себя и могут подавлять рост других бактерий, которые попадают в экосистему позже. После добавки ребенку прикорма состав нормофлоры кишечника постепенно приобретает черты микробиоценоза взрослого типа, при этом возрастает количество облигатных анаэробов — таких, как бактероиды [8].

Определенные группы микроорганизмов расселяются в различных местах пищеварительного тракта, в последующем достигая баланса между полезными и потенциально опасными бактериями таким образом, что поддерживается здоровье хозяина. Часть микроорганизмов нормофлоры благодаря адгезивным свойствам плотно связана со слизистой кишечника, формируя биопленку (гликокаликс-слизь-иммуноглобулин A). Биопленка покрывает слизистую кишечника, защищая ее от дегидратации, физической и химической агрессии, атак микроорга-

низмов и паразитов, токсинов бактерий [8]. Другая часть микроорганизмов нормофлоры сосредоточена в дистальном направлении, и в толстой кишке в 1 г кала содержится 10^{11} бактерий, что составляет 30 % сухого остатка кишечного содержимого [7]. Так, в желудке и двенадцатиперстной кишке число бактерий из-за кислотности обычно ограничивается 10^1 – 10^4 бактерий на грамм содержимого. Бактерии в тонком кишечнике являются условными анаэробами, представлены в основном лактобациллами и энтерококками. От двенадцатиперстной кишки до толстой кишки количество бактерий постоянно увеличивается, пока не достигнет плотности клеток до 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г фекалий в прямой кишке [2].

В верхней части кишечного тракта время транзита значительно меньше, чем в толстой кишке и, следовательно, клеточная плотность бактерий в этом отделе обычно ниже, составляя 10^6 – 10^{10} КОЕ/г. Кроме того, образование слизи способствует естественному процессу вымывания, который защищает клетки эпителия от патогенов. В бактериальной флоре толстой кишки преобладают виды облигатных и условных анаэробов — таких, как бактероиды, эубактерии, бифидобактерии, лактобациллы и клоstrидии [9]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает другим жизненно важным органам, что позволяет выделить ее в самостоятельный орган [7].

Микрофлора кишечника защищает от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами. Например, кишечные палочки, энтерококки, бифидобактерии и ацидофильные палочки обладают выраженным антагонистическими свойствами и способны подавлять рост патогенных микроорганизмов [7]. Нормофлора подавляет рост уже имеющихся в кишечнике патогенных микроорганизмов после конкуренции за питательные вещества и участки связывания, а также выработки определенных ингибирующих рост патогенов субстанций (например, бактериоцинов). Кроме того, бактерии участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. Одна из основных функций микробиоты — иммунотропная, способствующая стимуляции синтеза иммуноглобулинов, потенцированию механизмов неспецифической résistентности, формированию системного и местного иммунитета, комплекса защитных белков, лизоцима, а также стимуляции лимфоидного аппарата кишечника и созревания системы фагоцитирующих мононуклеаров [8].

Видовой спектр кишечной флоры человека подвержен существенным изменениям в зависимости от возраста и состояния здоровья [4]. У новорожденных детей состав фекальной микрофлоры менее сложный, чем у взрослых [16]. С возрастом уменьшается количество бифидобактерий и растет число энтеробактерий и клоstrидий [17, 21, 25]. Было также отмечено, что с возрастом уменьшается количество бактероидов [23], которые могут нарушать метаболический профиль микрофлоры [20].

Микробиота кишечника худых и полных также имеет существенные различия. Это было доказано в эксперименте на животных и в клинических наблюдениях за людьми [8].

Существуют различия по видовому составу микрофлоры биопленки толстого кишечника здоровых и больных людей разных возрастных групп. Так, у "здоровых" взрослых людей значительно чаще обнаруживаются *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus lactis*, *Escherichia coli (normal)*, анаэробные кокки, бактероиды, *Staphylococcus epidemidis*, которые являются представителями нормальной микрофлоры просвета толстого кишечника [4]. Кроме того, в группе здоровых выявляется общее превалирование *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Enterococcus* (гем+), *Pseudomonas aeruginosa* [11]. Патогенные микроорганизмы у здоровых выделяются очень редко [10].

У больных людей чаще выделяются *S. aureus*, *Enterobacter spp.* и *Candida albicans*, при этом только у больных встречаются *Providencia spp.*, *Hafnia spp.*, неферментирующие грамотрицательные бактерии [1]. Еще в 1907 г., И. И. Мечников высказал предположение, что причиной многих заболеваний является совокупное действие на клетки и ткани макроорганизма разнообразных токсинов и метаболитов, продуцируемых микробами, во множестве обитающими прежде всего в пищеварительном тракте [6]. По его мнению, продолжительность жизни может существенно возрастать, а скорость старения организма уменьшаться при элиминации из кишечника с помощью антагонистически активных микроорганизмов (например, болгарской палочки) гнилостной микрофлоры и с прекращением всасывания в кровь ее токсических метаболитов [13].

Современные исследования свидетельствуют о том, что старение организма человека характеризуется значительными изменениями в видовом спектре кишечной флоры. Это проявляется в снижении количества жизнеспособных бактерий из рода *Bacteroides*, увеличении числа протеолитических бактерий — таких, как фузобактерии, пропионибактерии и клостридии, росте числа и видового разнообразия молочнокислых бактерий [2, 24, 25]. Наблюдается ослабление ферментативной активности типичной кишечной палочки, появление гемолитических штаммов, новых штаммов бактерий, резистентных к антибактериальным препаратам, а также широкого распространения вирусных и грибковых заболеваний, возрастающей аллергизации населения, снижению иммунной реакции в кишечнике, повышение восприимчивости к желудочно-кишечным инфекциям [13–15].

Прием большого количества антибиотиков в течение жизни, нерациональное и несбалансированное питание, стрессы и другие факторы могут приводить к дисбактериозам, которые с возрастом встречаются чаще. По определению А. М. Уголова, дисбактериоз — изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, стресса, тяжелых заболеваний и др. [12]. В настоящее время чаще используется термин "дисбиоз". Этим подчеркивается факт участия в кишечном биоценозе не только бактерий, но и других микроорганизмов. [3]. По мне-

нию Г. М. Кременчуцкого, клинические проявления дисбиоза и связанных с ним эндогенных инфекций зависят не только от установленных нарушений в микрофлоре организма, но и его компенсаторных возможностей. Существует большое количество различных этиологических факторов, приводящих к нарушению нормобиоценоза. Необоснованная и нерациональная лекарственная терапия является одной из более частых причин. Лекарственные (особенно антибиотикзависимые) дисбактериозы отличаются наибольшей стабильностью и могут иметь серьезные последствия. Длительное неполноценное или несбалансированное питание (с избытком белков, жиров или углеводов), употребление рафинированных, с низким содержанием пищевых волокон, ферментов, витаминов, голодание и др. приводят к определенным изменениям микробного спектра кишки. Так, большое количество жиров (60 % и более) приводит к увеличению числа энтеококков и бактероидов, избыток в рационе животных белков способствует увеличению клостридий, бактероидов, гнилостной и гноеродной микрофлоры, приобретению патогенности кишечной палочкой. В случае преобладания легкоусвояемых углеводов это приводит к росту аэробной условно-патогенной флоры [7]. Диагноз "дисбиоз" нельзя поставить основным, так как все изменения микрофлоры вторичны и необходимо искать основную причину. Лечить всегда необходимо сначала основное заболевание и одновременно воздействовать на нарушенный биоценоз.

Для восстановления и корректировки микрофлоры кишечника существуют современные подходы и алгоритмы, к которым относятся: удаление условно-патогенной флоры, функциональное питание (специализируемые продукты на основе пробиотической микрофлоры, пребиотиков, сырья растительного и животного происхождения) и использование препаратов для восстановления микрофлоры кишечника (пробиотики и пребиотики) [6]. Именно коррекция микрофлоры кишечника с применением про- и пребиотиков, по мнению авторов [8], может привести к формированию новых представителей и использованию в качестве лекарственных средств пре- и пробиотиков. По мнению Ю. В. Конева [5], здравоохранение будущего, скорее всего, будет включать в себя персонализированную диагностику микробиоты человека для определения состава пребиотиков или пробиотиков, необходимых для обеспечения баланса между макро- и микроорганизмами.

Сегодня уже не подвергается сомнению тот факт, что состояние микрофлоры кишечника способствует хорошему здоровью человека и долголетию. Изучение микроэкологии кишечника ставит новые задачи в биологии и медицине. Недостаточные исследования возрастных изменений состава микрофлоры кишечника затрудняют четкое понимание влияния этих изменений на микробную популяцию. Это замедляет выработку возможных терапевтических стратегий, которые смогли бы свести к минимуму или исключить такие изменения. Однако дальнейшее изучение влияния микрофлоры толстого кишечника на здоровье и долголетие человека поможет в решении этих проблем, а также проблем, связанных с профилактикой заболеваний.

Список использованной литературы

1. *Ардатская М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н.* Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевт. архив. — 2001. — № 2. — С. 67–72.
2. *Беляева Л. Е.* Способно ли регулярное потребление "функциональной пищи" замедлить скорость атерогенеза? // Вестник ВГМУ. — 2012. — 11, № 3. — С. 15–27.
3. *Варичев А. Н., Гелашивили Д. Б., Соловьева И. В.* Статистический анализ видового состава сообществ симбиотических микроорганизмов биопленки толстого кишечника здоровых и больных людей различных возрастных групп // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. — 2010. — № 2. — Р. 383–387.
4. *Дисбиоз кишечника.* Руководство по диагностике и лечению: 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. — СПб.: Информ Мед., 2009. — 276 с.
5. *Конев Ю. В.* Эндотоксин и метаболический синдром // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. — 2012. — № 11. — С. 26–34.
6. *Костюкович О. И.* Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза // Рос. мед. журн. — 2011. — № 5. — С. 304–308.
7. *Кременчуцкий Г. Н., Рыженко С. А., Вальчук С. И.* Роль микроэкологии организма человека принципы ее коррекции. — Днепропетровск: Пороги, 2003. — 230 с.
8. *Лабезник Л. Б., Конев Ю. В.* Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома // Эксперимент. и клин. Гастроэнтерология. — 2014. — № 5. — С. 33–39.
9. *Парахонский А. П.* Основные механизмы — типы старения // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований. — 2011. — № 6. — С. 49.
10. *Разживин А. П.* Дисбиотические состояния у детей: клиника, диагностика и лечение. — Н. Новгород: НГМА, 1999. — 72 с.
11. *Соколова К. Я., Соловьева И. В.* Дисбактериозы: теория и практика / Под ред. В. А. Княжева. — Н. Новгород: Изд-во НГТУ, 1999. — 198 с.
12. *Уголев А. М.* Теория адекватного питания и трофология. — СПб.: Наука, 1991. — 272 с.
13. *Усенко Д. В., Горелов А. В.* Пробиотики и пробиотические продукты: возможности и перспективы применения // Вопр. соврем. педиатрии. — 2004. — 3, № 2. — С. 50–54.
14. *Черкасов А. Д.* 10-летний опыт применения комплексной оздоровительной системы // Фундаментальные исследования. — 2007. — Вып. № 12. — С. 267–269.
15. *Щербаков П. Л., Иваников И. О., Кудрявцева Л. В., Митрохин С. Д.* Микроэкология желудочно-кишечного тракта // Рос. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 15–20.
16. *Chun O. K.* Daily consumption of phenolics and total antioxidant capacity from fruits and vegetables in the American diet // J. Sci. Food Agric. — 2005. — 85. — P. 1715–1724.
17. *Dlugasova K.* Modulation of connexin-43 by n-3 fatty acids in the aorta of old spontaneously hypertensive rats // J. Physiol. Pharmacol. — 2009. — 60, № 3. — P. 63–69.
18. *Donovan S. M.* Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which? // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — 52, 6. — P. 648–650.

19. Fisher R., Dechend R., Qadri F. et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct rennin inhibitors improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension // Hypertension. — 2008. — **51**, 2. — P. 540–546.
20. Huang P. H., Chen Y. H., Tsai H. Y. et al. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2010. — **30**. — P. 869–871.
21. Huycke M. M., Gaskins H. R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models // Exp. Biol. Med. (Maywood). — 2004. — **229**. — P. 586–597.
22. Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S. Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // Curr. Pharm. Des. — 2008. — **14**. — P. 1368–1375.
23. Lorenz M. A., Wessler S., Follmann E. et al. Constituent of green tea, epigallocatechin gallate activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositole-3-OH-kinase, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation // Biol. Chem. — 2004. — **279**. — P. 6190–6195.
24. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging // Nutr. Rev. — 1992. — **50**. — P. 438–446.
25. Mitsuoka T., Hayakawa K. The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the Bacteroides fragilis group and Clostridium difficile // Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. — 1972. — **261**. — P. 43–52.
26. Proal A. D., Albert P. J., Marshall T. G. Autoimmune disease in the era of the metagenome // Autoimmun. Reviews. — 2009. — **8**, № 7. — P. 639–644.
27. Wang X., Zhu L., Huang J. et al. Resveratrol-induced augmentation of telomerase activity delays senescence of endothelial progenitor cells // Chin. Med. J. — 2011. — **124**. — P. 4310–4315.

Поступила 19.02.2016

ФОРМУВАННЯ МІКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ТА ЙЇ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ І ПРОЦЕСИ СТАРІННЯ

Н. В. Дубініна

Національний фармацевтичний університет, 61001 Харків

Роль мікрофлори в житті людини, підтримці його здоров'я і довголіття незаперечна. Мікрофлора кишечника людини виконує безліч функцій. Серед особливо важливих можна назвати підтримання природної резистентності макроорганізму та імунізуючу дію. Протягом життя якісний і кількісний склад кишкової мікрофлори може змінюватися в залежності від віку людини, застосування лікарських препаратів (особливо антибіотиків), особливостей харчування, захворювань інфекційної і неінфекційної природи. В результаті численних моніторингових досліджень про характер і наслідки при порушенні микробоценозів кишечника отримані дані про причинно-наслідкові зв'язки при порушеннях в кишковому

біоценозі із захворюваннями не тільки шлунково-кишкового тракту, а й серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, злюкісними новоутвореннями, алергічними, аутоімунними хворобами, передчасним старінням. Сучасні дослідження свідчать про те, що старіння організму людини характеризується значними змінами у видовому спектрі кишкової флори. Проаналізовано опубліковані дані, які свідчать про формування мікробіоценозу, про зміни, які характерні для патологічних станів і процесів старіння організму, а також необхідності вироблення раціональних підходів до вирішення проблем здоров'я і довголіття.

INTESTINAL MICROFLORA AND ITS IMPACT ON HUMAN HEALTH AND AGING

N. V. Dubinina

The National University of Pharmacy, 61001 Kharkov

The fundamental role of microflora in human life, health maintenance and longevity is unquestionable. Human gut microflora has many functions, among which mentioning should be made of the maintenance of natural resistance of macroorganism and immunization. During the lifecourse the qualitative and quantitative composition of intestinal microflora undergoes changes relative individuum age, use of drugs, dietary habits, infectious and non-infectious diseases. A series of investigations about the character and consequences of intestinal microbiocenosis disturbances have established the cause-and-effect relationships at intestinal biocenosis disturbances not only of the gastrointestinal tract diseases but also of the cardiovascular diseases, adiposity, diabetes, cancer, allergies, autoimmune disease, premature aging. Contemporary research data indicate that human aging is characterized by significant species-specific changes of the intestinal flora. The aim of this work was to analyze literature data describing formation of microbiocenosis as well changes specific for pathological conditions and aging processes. A need of elaboration of rational approaches to resolution of the problems of health and longevity is emphasized.

Сведения об авторе

Н. В. Дубініна — доцент кафедри мікробіології, вірусології і іммунології, к.м.н.
(dubinina_natal3@mail.ru)

А. В. Коваль, А. Е. Подрушняк

*Государственное предприятие "Научный центр превентивной
токсикологии, пищевой и химической безопасности
им. академика Л. И. Медведя МОЗ Украины", 03680 Киев*

ВЛИЯНИЕ ТРАНС-ИЗОМЕРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ

Анализ и обобщение результатов многолетних санитарно-гигиенических исследований жиров, масел и масложировых продуктов, проведенных в нашем Центре, а также зарубежных исследований и данных международных организаций свидетельствуют о вредном влиянии транс-изомеров жирных кислот на организм человека. Установлена и доказана взаимосвязь потребления транс-изомеров с риском возникновения (или обострения уже приобретенных) алиментарно-зависимых заболеваний и уровнем смертности. Введение системных государственных программ по основам правильного питания, начиная с детских дошкольных учреждений, будет способствовать осмысленному подходу в вопросах питания, снижению роста заболеваемости, увеличению продолжительности жизни и оздоровлению нации.

Ключевые слова: транс-изомеры жирных кислот, здоровье, старение.

Старение организма человека является закономерным биологическим процессом. Тем не менее, сохранить физическое здоровье и продлить активный способ жизни — посильная задача и реальная возможность каждого современного человека.

Известно, что неадекватный образ жизни и наследственная предрасположенность в сочетании с негативными внешними факторами непосредственно и опосредовано влияют на продолжительность жизни, а также могут провоцировать нарушения течения физиологических процессов и угасание жизненных функций организма.

В профилактике преждевременного старения большое значение придается питанию. Неправильное и несбалансированное питание — основная причина многих неинфекционных заболеваний, которые, в

свою очередь, запускают механизмы внутреннего дисбаланса организма и влияют на длительность жизни.

Пища является незаменимым источником веществ, из которых строятся все ткани организма. Однако состав многих современных пищевых продуктов перенасыщен чужеродными химическими веществами — консервантами, красителями, антибиотиками, гормональными препаратами, ароматизаторами, цветокорректирующими материалами и другими контаминантами. В результате их непосредственного действия или метаболических процессов в организме человека накапливаются токсические вещества, которые представляют опасность для генетического аппарата, вызывают серьезные нарушения организма, проявляющиеся, порой, только через годы. К таким веществам относятся и транс-изомеры жирных кислот (ТИЖК, табл. 1).

Таблица 1

<p>ОЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА</p>	<p>ТИЖК отличаются от цис-изомеров пространственным расположением групп относительно двойной связи.</p> <p>Различают природные и промышленные транс-изомеры (ТИ), которые получают в процессе гидрогенизации, дезодорации или отбеливания любого растительного масла при высоких температурах.</p> <p>Доказано, что промышленные ТИ ненасыщенных жирных кислот отличаются от природных ТИ и имеют полностью атерогенный характер.</p> <p>Позиция ВОЗ в отношении природных ТИЖК, которые содержатся в молоке, молочных продуктах и мясе жвачных животных, сводится к тому, что при употреблении в традиционных количествах они безопасны. Во всяком случае, доказательств обратного пока не существует.</p>
<p>ЗЛАЙДИНОВАЯ КИСЛОТА</p>	

В настоящее время в повседневный рацион современного человека входит масса пищевых продуктов, в производстве которых используются гидрогенизованные жиры, самым минорным компонентом которых являются транс-изомеры (ТИ). Это чипсы, спреды, кондитерские изделия, снеки, замороженные десерты, продукция фаст-фуда и т. д.

В рамках санитарно-гигиенической экспертизы Центр занимается определением ТИЖК в пищевых продуктах с 2001 г. За это время исследовано более 3000 образцов масложировых (спреды, маргарины, кулинарные и кондитерские жиры) и жиросодержащих (кондитерские и хлебобулочные изделия, чипсы, снеки и др.) продуктов отечественного и импортного производства. Химико-аналитический контроль по опре-

делению ТИ проводится методом газохроматографического анализа с использованием капиллярной колонки и методом ИК-спектроскопии с Фурье-преобразователем в соответствии с национальными стандартами, в том числе гармонизованными с международными (ДСТУ 4463, ДСТУ ISO 15304).

Диапазоны содержания ТИ в некоторых исследованных продуктах и их содержание в 100 граммах продукта в зависимости от содержания жира в этом продукте представлены в табл. 2.

Таблица 2
Содержание ТИЖК в масложировых и жирсодержащих продуктах

Продукт	Содержание ТИЖК в жире, выделенном из продукта, % от суммы жирных кислот	Содержание жира в пищевом продукте, %	Содержание ТИЖК в 100 г пищевого продукта, % от суммы жирных кислот
Глазурь на основе жиров нелауринового типа	38,5–49,3	98,5–98,8	37,9–48,7
Маргарин мягкий	0,8–20,0	25,0–2,0	0,2–4,4
Маргарин столовый	17,0–48,0	39,0–84,0	6,6–40,3
Жир кулинарный (шортенинг)	15,0–46,0	80,0–99,0	12,0–45,5
Жир кулинарный	2,4–24,8	99,7	2,4–24,7
Жиры фритюрные	1,8–40,6	99,5	1,79–40,4
Мучнистые кондитерские изделия	4,2–43,0	6,7–32,0	0,28–13,8
Жиры хлебопекарные и для кондитерской промышленности	1,5–7,2	99,7	1,5–7,2
Спреды	2,6–7,4	50,0–85,0	1,3–6,3
Чипсы картофельные	2,7–35,2	10,2–18,0	0,28–6,3

Приведенные данные свидетельствуют о преобладании ТИЖК во фритюрных жирах, в шортенингах, в глазури на основе жиров нелауринового типа и в продуктах, изготовленных с их применением либо на их основе. Например, согласно ДСТУ 4733:2007 "Морозиво молочне, вершкове, пломбір" массовая доля глазури должна быть не меньше 12,0 %. Массовая доля ТИ в глазури на основе жиров нелауринового типа составляет 38,5–49,3 %. Таким образом, с одной порцией мороженого в организм может поступить от 4,55 до 5,8 % промышленных ТИЖК. А если учесть, что мороженое предпочитает большинство детей, то накопление ТИ в их организме начинается уже юном возрасте. Нервные клетки, сосуды, половые железы, загруженные трансжирами, не дадут детям полноценно развиваться, что негативно скажется как на их умственных способностях, так и на здоровье в целом.

Изучение ТИЖК находится в фокусе постоянного внимания ведущих национальных специалистов и экспертов международных организаций. На протяжении 2000–2008 гг. ВОЗ проведены дополнительные всесторонние исследования влияния ТИЖК на здоровье человека в рамках "Глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью".

В результате этих исследований получены убедительные доказательства того, что ТИЖК в продаваемых на рынке частично гидрогенизованных растительных маслах и пищевых продуктах, изготовленных с их использованием, повышают факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоту случаев ССЗ, причем в большей степени, чем это представлялось ранее. Имеются также доказательства вероятного повышения риска ССЗ со смертельным исходом и внезапной остановки сердца в дополнение к повышенному риску возникновения метаболического синдрома и диабета. Кроме этого, доказано, что потребление ТИ влияет на изменение структуры фосфолипидов мембран, снижает иммунитет, способствует прогрессированию слепоты, болезни Альцгеймера, ожирения, а также препятствует нормальному синтезу простогландинов [10].

В ежегодном докладе ВОЗ за 2012 г. отмечается, что основными болезнями, уносящими больше всего человеческих жизней, стали ишемическая болезнь сердца, инсульт, рак и диабет. В 2012 г. эти заболевания стали причиной 68 % всех случаев смертей в мире, а от ССЗ умерли 17,5 млн человек, что на 2,6 млн больше, чем в 2000 г. (табл. 3). Странно, но данные свидетельствуют о том, что алиментарно-зависимые заболевания преобладают в странах с высоким уровнем доходов [3].

Таблица 3
Смертность в странах с разным уровнем дохода, на 100 тыс. населения

Болезни	Страны с низким уровнем дохода	Страны со средне-низким уровнем дохода	Страны со средне-высоким уровнем дохода	Страны с высоким уровнем дохода
Ишемическая болезнь сердца	39	95	107	158
Инсульт	52	78	126	95
Диабет	—	22	23	20
Гипертоническая болезнь	—	—	20	20
Болезнь Альцгеймера	—	—	—	42
Рак молочной железы	—	—	—	16

В Украине на первом месте находится смертность от ССЗ и составляет 66,5 % общего числа смертей. Ведущее место по смертности занимает ишемическая болезнь сердца. На развитие сердечно-сосудистных патологий в первую очередь оказывает влияние несбалансированность потребления масложировых продуктов и, как уже отмечалось, содержание в них ТИЖК. Доказано, что такой важный показатель риска развития и прогрессирования коронарной болезни сердца, как отношение липопротеинов низкой плотности к липопротеинам высокой плотности (ЛПНП/ЛПВП-холестерина) изменяется под воздействием трансжиров вдвое чаще, чем насыщенными жирами, что инициирует отложение холестериновых бляшек на стенках кровеносных сосудов и провоцирует развитие атеросклероза.

Европейское агентство по безопасности продуктов питания (*EFSA*) констатирует, что в последние годы в странах ЕС, США, Канаде, Австралии, Аргентине и ряде других стран уровень потребления ТИЖК снизился до 1–2 % общей калорийности дневного рациона, что соответствует 2–6 г. Исключением являются Дания, Финляндия и Норвегия, где потребление транс-жиров снижено до 0,5–0,8 % в суточной калорийности. И это не удивительно. В Дании, например, согласно Мировой статистике ВОЗ, государственные расходы на здравоохранение, в том числе на рациональное питание, на душу населения выросли с \$2188 в 2000 г. до \$5323 в 2010 г. Для сравнения: в те же годы расходы в Украине составили, соответственно, \$19 и \$133 [3].

Важно отметить, что на состоявшихся в 2008 г. совместных консультациях ФАО/ВОЗ эксперты пришли к выводу, что заявленный ранее ВОЗ допустимый уровень употребления ТИЖК до 1 % от суточной нормы потребления энергии должен быть пересмотрен и снижен до нуля. Из этого следует, что для ТИ не существует нижней безопасной и верхней толерантной границ потребления.

Перечень нормативных документов на пищевые продукты и жировое сырье, в которых в Украине регламентировано содержание ТИЖК, приведен в табл. 4. К сожалению, на сегодняшний день в Украине отсутствуют национальные гигиенические регламенты по показателю "Массовая доля транс-изомеров жирных кислот" в жирсодержащих пищевых продуктах (вафли, печенье, мороженое, различные полуфабрикаты, пищевые концентраты, майонез, майонезные соусы и др.), которые являются неотъемлемой частью рациона современного человека.

Таблица 4
Регламенты содержания транс-изомеров олеиновой кислоты

Нормативный документ	Норматив, % от суммы жирных кислот
ДСТУ 4335:2004 "Жири переетерифіковані. Загальні технічні умови"	от 0 до 10
ДСТУ 4445:2004 "Спреди та суміші жирові. Загальні технічні умови"	< 8,0
ДСТУ 4465:2005 "Маргарин. Загальні технічні умови"	< 8,0
ДСТУ 4564:2006 "Мінарини. Загальні технічні умови"	< 8,0
ДСТУ 5005:2008 "Замінники какао-масла. Загальні технічні умови"	< 2,0

Обобщение данных многочисленных авторитетных международных научных исследований [5–9, 11] свидетельствует о том, что замена только 2 % общей калорийности суточного рациона на ТИЖК увеличивает риск возникновения многих заболеваний, в том числе:

- ИБС — в 1,9 раз,
- рака груди, простаты, легких — в 1,75 раз,
- овуляционного бесплодия — в 1,73 раза,

- алиментарно-зависимого диабета — в 1,3 раза,
- избыточного холестерина — в 1,23 раза.

Анализ показателей заболеваемости взрослого населения Украины показал стойкое увеличение онкологической патологии (табл. 5). Так, в 2013 г. диагноз "злокачественное новообразование" услышал 971 человек на каждые 100 тыс. населения. Данные свидетельствуют также об угрожающем росте болезней эндокринной системы и нарушения обмена веществ: по сравнению с 1995 г. количество заболевших увеличилось почти в 2 раза [9]. Это объясняется избыточным потреблением жиров и нарушением энергетического баланса между потребляемыми калориями, с одной стороны, и расходуемыми калориями — с другой.

Таблица 5
Впервые зарегистрированная заболеваемость взрослого населения Украины в 1995–2013 гг.,
на 100 тыс. населения

Нозологическая форма	1995	2000	2005	2010	2013	% роста(+) или снижения(–) в 2013 г. по сравнению с 1995/2010 гг.
Все заболевания, в т. ч.	63474	67966	70138	72401	68473	+7,9/–5,7
болезни системы кровообращения	2710	4747	5179	5230	4979	+83,7/–5,0
болезни крови и кроветворных органов	373	499	506	489	439	+17,7/–11,4
Болезни эндокринной системы и нарушения обмена веществ	531	1210	1170	1120	1087	+104,7/–3,0
Новообразования	639	776	870	915	971	+52,0/+6,1

Как видно из табл. 6, количество потребляемого жира в Украине из года в год (по крайней мере до 2013 г.) увеличивалось (соответственно увеличивалась и калорийность суточного рациона), что намного превышает рекомендуемые нормы физиологических потребностей для различных возрастных групп [4].

Таблица 6
Потребление жиров и энергетическая ценность суточного рациона
(в среднем за сутки на потребителя)

Показатель	2000	2012	2013	Нормы физиологических потребностей	
				Мужчины 40–59 лет/60–74 лет	Женщины 40–59 лет/55–74 лет
Жиры, г	71,7	97,3	99,7	69/60	59/54
Калорийность, ккал	2916	2933	2969	2500/2000	2100/1800

Примечание: нормы физиологических потребностей приведены для 2-й группы интенсивности труда в возрасте 40–59 лет и для лиц пожилого возраста (по состоянию на 26 марта 2007 г. Приказ МЗ Украины № 272 от 18.11.1999 г.).

Что касается развитых стран Европы и Северной Америки, то общее количество жира в питании населения также увеличилось и достиг-

ло в среднем около 40 % общей калорийности рациона, в то время как рекомендуемое содержание жиров в рационе питания по калорийности составляет 30–33 %. По материалам ВОЗ, свыше 50 % жителей Европейского региона имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [1].

Особую озабоченность вызывает детское ожирение. Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что в развивающихся странах с формирующейся экономикой более 30 % детей дошкольного возраста имеют лишнюю массу тела [2]. С ожирением ассоциируется множество краткосрочных и долгосрочных проблем, например нарушение двигательных функций, низкая самооценка, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета; кроме того, у 60 % детей, страдающих избыточной массой тела до достижения ими пубертатного периода, будет наблюдаться то же самое и во взрослом возрасте.

В настоящее время в средствах массовой информации постоянно поднимаются вопросы качества и безопасности пищевых продуктов, что, бесспорно, расширяет и улучшает информированность населения. Однако подаваемая информация не всегда профессиональна, она низкого научного уровня и большинство потребителей не осознает важности и степени влияния тех или иных компонентов пищи на свое здоровье. В этой связи важны и необходимы серьезные и масштабные просветительные кампании, которые будут способствовать тому, чтобы потребители осознанно делали выбор в пользу рационального питания, тщательно изучали информацию на упаковках и более ответственно относились к своему образу жизни и привычкам.

Однозначно, гораздо логичнее сохранить работу всех органов и систем организма, чем восстанавливать поврежденные жизненно необходимые функции. Здоровое питание в профилактике преждевременного старения имеет первостепенное значение, о чём было заявлено на 66-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН в сентябре 2011 г. и утверждена Политическая декларация по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними.

В заключение надо отметить, что изменение пищевого рациона на сбалансированный и антиатерогенный характер питания, а также исключение неблагоприятных факторов (стресс, курение, избыточное потребление алкоголя и др.) позволят сократить риски возникновения или обострения алиментарно-зависимых заболеваний человека, в том числе обусловленных ТИЖК.

С целью ознакомления и эффективного информирования широких кругов потребителей считаем необходимым в ближайшее время обязать производителей размещать сведения о присутствии транс-изомеров на упаковках пищевых продуктов, что позволит унифицировать и гармонизировать информационную часть этикетки с требованиями международных документов.

На наш взгляд, необходимо как можно быстрее вернуться к введению в общеобразовательных заведениях, начиная с дошкольных учреждений, целостных и систематических уроков здоровья с изложением

основ рационального питания и характеристикой вредных компонентов пищи. Такой всесторонний и целостный подход позволит молодому поколению стать более осведомленным в области здорового питания. С огромной долей вероятности можно утверждать, что большинство молодежи будет гораздо внимательнее и ответственнее относиться к своему питанию в будущем. Таким образом, постепенно будет происходить оздоровление, а значит и увеличение средней продолжительности активной жизни населения.

Крайне важным также считаем принятие новой современной Концепции здорового питания населения Украины, основанной на глубоких экономических разработках, научных знаниях и традиционном использовании национальных пищевых веществ и продуктов.

Список использованной литературы

1. *ВОЗ: Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311.* — 2015 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html
2. *ВОЗ: Факты и данные о детском ожирении.* — 2006 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.who.int/end-childhood-obesity/facts/ru/
3. *Мировая статистика здравоохранения 2012 г. ВОЗ.* — 2013. — 180 с. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/ru/
4. *Статистичний щорічник України 2013.* — К.: Консультант, 2014. — 533 с.
5. Chavarro J. E., Rich-Edwards J. W., Rosner B. A., Willett W. C. Dietary fatty acid intake and the risk of ovulatory infertility // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — **85**, № 1. — P. 231–237.
6. Hu F. B., Stampfer M. J., Manson J. E. et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women // N. Engl. J. Med. — 1997. — **337**. — P. 491–1499.
7. Hu F. B., van Dam R. M., Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate // Diabetologia. — 2001. — **40**, № 7. — P. 805–817.
8. *Interim summary of conclusions and dietary recommendation on total fat and fatty acids. From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition (10–14 November 2008, Geneva).* — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.oilbranch.com/publ/view/438.html
9. Mozaffarian D., Katan M. B., Ascherio A. et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. — 2006. — **354**. — P. 1601–1613.
10. *The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence.* WHO. — 2010 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/4/12-111468/en/#>
11. *Transforming the food supply. report of the trans fat task force // Health Canada.* — 2006 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/gras-trans-fats/tf-ge/tf-gt_rep-rap-eng.php#ea

Поступила 10.02.2016

ВПЛИВ ТРАНС-ІЗОМЕРІВ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА ПЕРЕДЧАСНЕ СТАРІННЯ

А. В. Коваль, А. Е. Подрушняк

Державне підприємство "Науковий центр превентивної
токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. академіка
Л. І. Медведя МОЗ України", 03680 Київ

Аналіз та узагальнення результатів багаторічних санітарно-гігієнічних досліджень жирів, олій та олійножирових продуктів, проведених у нашому Центрі, а також закордонних досліджень та даних міжнародних організацій свідчать про шкідливий вплив транс-ізомерів жирних кислот на організм людини. Встановлено і доведено взаємозв'язок споживання транс-ізомерів із ризиком виникнення (або загострення вже придбаних) аліментарно-залежних захворювань та рівнем смертності. Введення системних державних програм з основ правильного харчування, починаючи з дитячих дошкільних установ, сприятимуть осмисленому підходу в питаннях харчування, зниження росту захворювань, збільшення тривалості життя і оздоровлення нації.

INFLUENCE OF TRANS-ISOMERS OF FATTY ACIDS ON PREMATURE AGING

A. V. Koval, A. E. Podrushniak

L. I. Medved Research Center of Preventive Toxicology, Food
and Chemical Safety Ministry of Health Ukraine, 03680 Kyiv

Analysis of the results of long-term sanitary-hygienic investigations to study the fats, oils and oil products carried out in our center as well as the data presented by foreign research organizations and the data of international organisations evidence for the harmful impacts of fatty acid trans-isomers on the human organism. An interrelationship has been established between the intake of trans-isomers with a risk of the onset or exacerbation of the acquired alimentary-dependent diseases and the mortality rates. Introduction of systemic national programs on proper nutrition, starting with pre-school institutions, will promote people's knowledge about healthy nutrition; reduce morbidity rates and increase life expectancy.

Сведения об авторах

Отдел гигиены и токсиколого-гигиенической экспертизы

А. Е. Подрушняк — зав. отделом, к.м.н.

А. В. Коваль — н.с. (koval@medved.kiev.ua)

Ю. В. Большак, С. В. Воронов*, В. Я. Каганов, Т. А. Солнцева**

Научно-инженерный центр "ЭККОМ", 01141 Киев

**ОАО "Ассоциация производителей геронтологически ценных продуктов",
01118 Киев*

***НМАПО им. П. Л. Шупика, 01116 Киев*

БЕЗРЕАГЕНТНАЯ АКТИВАЦИЯ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА, ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ И ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ – ФАКТОР ОПТИМИЗАЦИИ ЭЛЕКТРОННОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СРЕД, УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

Рассмотрены вопросы влияния редокс-состояния внешней (внеклеточной) среды на структурно-энергетические и метаболические процессы внутри клетки. Показано, что причиной болезней современного человека могут быть техногенные изменения среды обитания, питьевой воды и продуктов питания. Обосновано положение о том, что для поддержания нормальной жизнедеятельности клеток необходим такой электронный статус (редокс-состояние) внеклеточной и внутриклеточной среды, который бы обеспечивал равновесие акцепторов и доноров электронов внутри клетки. Направленное изменение этого равновесия (в том числе дыханием безреагентно модифицированным и ионизированным воздухом, питьем безреагентно модифицированной воды и употреблением электронно насыщенной пищи) может быть использовано для регуляции и оптимизации различных функций клетки и ее физиологического состояния и, тем самым, для улучшения здоровья и замедления старения. Показано, что дефицит электронов в водном секторе организма может нарушать ритмику золь-гель переходов в клетках и, в итоге, вызывать дисинхронозы вначале в клетках, а затем заболевания и ускорение старения всего организма. Утверждается, что в современной гигиенической медицине наряду с факторами риска для здоровья, связанными с ростом загрязнения окружающей среды, питьевой воды и пищевых продуктов, сформировалось осознание нового фактора риска ухудшения здоровья — электронного дефицита в окру-

жающей среде, питьевой воде и продуктах питания, что вызывает необходимость разработки технологических и гигиенических мероприятий по компенсации указанного дефицита.

Ключевые слова: безреагентная активация среды, редокс-состояние, окислительно-восстановительный потенциал, дефицит электронов в природной среде.

Длительное время считалось, что образование и накопление в клетках окислителей сопровождается их токсическим воздействиями, с чем связывают возникновение и развитие многих заболеваний — таких, как атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, артриты, бронхиальная астма, гепатиты и цирроз печени, диабет. Однако наряду с этим, в клетках также может происходить увеличение концентрации восстановителей и антиоксидантов. В настоящее время обнаружена и исследуется регуляторная роль окислителей во внутриклеточных процессах. При этом в различных экспериментальных условиях одинаковые дозы внеклеточных окислителей могут индуцировать как токсический, так и регуляторный ответ в клетках. В то же время, имеет место однотипный клеточный ответ на воздействие как окислителей, так и восстановителей [6]. Эти факты свидетельствуют о том, что проявления регуляторного и повреждающего действия биологических окислителей и восстановителей есть, по сути, неотъемлемым свойством процесса жизнедеятельности, одной из основ которого являются физико-химические и биологические процессы поддержания внутриклеточного и тканевого окислительно-восстановительного баланса.

Для описания жизнедеятельности клетки удобно использовать термин "редокс-состояние", что характеризует сбалансированность окислительно-восстановительных клеточных процессов, включая влияние окислительных и восстановительных свойств внеклеточной жидкости на внутриклеточный электронный гомеостаз, обеспечивающий восстановительный статус внутриклеточной среды.

Контроль электронного статуса внутриклеточной жидкости важен потому, что перенос электронов в мембранах митохондрий играет ключевую роль как в механизме продуцирования энергии в клетке, так и при переносе электронов между компонентами жидкой фазы и внутриклеточными белками для регулирования активности внутриклеточных белков и клетки в целом.

Понятно, что особый интерес для управления столь важным электронным статусом (редокс-состоянием) внутриклеточной среды представляют безреагентно активированные воздух среды обитания, питьевая вода и продукты питания. Эти три важнейших ресурса жизни обеспечивают процессы жизнедеятельности в быстрых и средних временных ритмах их поступления в организм (секунды, десятки минут и часы) [5].

Поэтому воздух, безреагентно модифицированный (ионизированный), насыщенный аэроионами, обладает наивысшими кинетическими

параметрами корректировки электронного состояния внеклеточной среды. Активированная вода занимает промежуточное положение по этому параметру между воздухом и пищей. При этом, что особенно важно, поддержание электронного гомеостаза внутриклеточной среды возможно без нарушения ее ионного гомеостаза.

Для поддержания жизнедеятельности клеток необходим такой электронный статус (редокс-состояние) внеклеточной и внутриклеточной среды, который бы обеспечивал равновесие между донорами и акцепторами электронов (восстановителями и окислителями) внутри клетки [6]. Направленное изменение этого равновесия (в том числе путем дыхания безреагентно модифицированным воздухом и питьем безреагентно модифицированной воды) и употребление пищи, насыщенной свободными электронами, может быть использовано для регуляции различных функций клетки и ее физиологического состояния в целом [11]. Возможно, именно в этом кроется причина многочисленных проявлений лечебного действия анолита и католита, полученных в анодных и катодных камерах униполярного диафрагменного электролизера, и мы по-новому можем оценить всю условность их разделения на "живую" и "мертвую" воду.

Влияние редокс-состояния внеклеточной среды на внутриклеточные физиологические процессы связано с наличием активных центров на поверхности клеточных мембран, играющих важную роль в транспорте электронов и управлении конформационными состояниями белковых структур самих мембран и органелл клеток. На работу этих активных центров как части регуляторной системы клеточного метаболизма влияет как состояние поверхности мембранны, так и структурно-энергетические свойства ассоциированной воды в структуре гидратного слоя [9]. Считается, что квантовая конденсация электронов из внеклеточной водной среды на поверхности мембранны клетки запускает первичный механизм клеточного регулирования с активным участием чувствительной к возбуждению электромагнитным полем ассоциированной воды на поверхности мембранны. Возникающий в результате квантовой конденсации электронов на поверхности мембранны отрицательный электрический потенциал вызывает конформационные переходы белковых структур в липидном слое мембранны, что приводит к открыванию каналов электронного и ионного транспорта, то есть непосредственно влияет на метаболические процессы в клетке. Поступление электронов внутрь клетки оказывает структурогенное влияние на внутриклеточную среду, что приводит к значительному увеличению внутриструктурного давления жидкокристаллической внутриклеточной среды [2] и "выдавливанию" за пределы межфазной границы (в жидкую фазу) наиболее подвижных ионов.

Рассмотренные вопросы влияния редокс-состояния внеклеточной (внешней) среды на структурно-энергетические и метаболические процессы внутри клетки показывают, что причины современных болезней человека следует искать не только в нарушении внутриклеточного метаболизма и в изменении нормального состояния ДНК, но и в изме-

нении редокс-состояния окружающей среды, питьевой воды и продуктов питания. Преимущества безреагентной электронной активации воздуха (ионизации) и питьевой воды представляются достаточно убедительными. Все биохимические процессы в клетке происходят в водной среде с участием воды. Вода в непосредственной близости от биомолекул клетки резко отличается по свойствам от воды в объеме внутриклеточной среды. Еще Дж. Поллак [7] в эксперименте с подкрашенной водой увидел в микроскопе, что на границе раздела твердое тело/вода в слое толщиной около 100 мкм окраска пограничной воды исчезает. Подобным образом из льда при замерзании воды "выдавливаются" содержащиеся в ней ионы и молекулы примесей. Дальнейшие исследования подтвердили льдоподобную структуру пограничной воды, свойства которой кардинальным образом изменяются при удалении от поверхности твердого тела в направлении объемной воды. Гомогенный характер структурной упорядоченности воды непосредственно у поверхности твердого тела постепенно переходит к гетерофазной упорядоченной структуре. В целом, структуру внутриклеточной воды определяют как жидкокристаллическую. При этом носители заряда — электроны и ионы — оказывают огромное влияние на структурно-энергетическое состояние внутриклеточной среды. Крайними альтернативными структурно-энергетическими состояниями в клетке являются золи и гели, эквивалент жидкого и твердого состояния внутриклеточной среды. Процесс жизнедеятельности клетки сопровождается золь-гель переходами в определенных ритмах в зависимости от физиологии процесса. Например, сократительной функции мышечной ткани соответствует гелеобразное состояние внутриклеточной среды, а расслабленной функции мышц соответствует жидкая коллоидная структура (золь-состояние) внутриклеточной среды.

Попадание внутрь клетки молекул некоторых органических веществ, равно как ионов цитотоксичных металлов, может вызывать такие изменения в структуре пограничной воды и, как следствие, коллоидной структуры внутриклеточной жидкости в целом, что эти изменения могут приводить к нарушениям функционирования клеток и даже тканей, органов и всего организма. Яркий пример — перестройка структуры внутриклеточной среды под действием молекул анестезирующих веществ. Гидрофильность структурных элементов таких молекул столь велика, что в формирование их гидратных структур вовлекается настолько большое количество молекул воды, что оставшейся доле несвязанной воды становится недостаточно для прохождения нервных сигналов в нейронах. По мере вывода этих молекул из организма характер структуры жидкокристаллической внутриклеточной среды возвращается к исходной и проводимость нервных клеток восстанавливается. Данный пример иллюстрирует также опасность антропогенных загрязнений, содержащихся в воде, воздухе и пище и обладающих негативными структурогенными свойствами по отношению к нативной структуре пограничной воды в клетках. Уместно напомнить о положительных структурогенных свойствах безреагентно модифицирован-

ной (активированной) питьевой воды [4]. Отметим также, что пограничную воду считают особым четвертым фазовым состоянием воды в живых системах. Указанные выше фазовые золь-гель переходы связаны с наличием пограничной воды и происходят в тех участках клетки, где контакт биомолекул с водой приводит к формированию пограничной структурированной воды. Характер золь-гель переходов зависит от химического состава и конформаций макромолекул, концентраций АТФ и калия, а также других ионов, которые могут связываться в гель как калий или, наоборот, как натрий, удаляться из клетки при переходе золя в гель. Другим особо важным свойством пограничной воды является возбужденное состояние в ней электронов, благодаря чему облегчен их перенос в среде. Это придает пограничной воде восстановительные свойства при наличии соответствующего акцептора электронов.

Таким образом, свободные электроны в пограничной воде, воспринимая внешнюю энергию возбуждения и затем, участвуя в восстановительных процессах, способны становиться источником свободной энергии для выполнения определенной биологической работы [4]. В этом проявляется роль эндогенной воды как посредника между воздействиями внешней среды и функциональным состоянием организма [1]. И, наоборот, как считает Л. С. Загускин [4], потребление питьевой воды с дефицитом свободных электронов (положительные значения окислительно-восстановительного потенциала) может нарушать ритмы золь-гель переходов в клетке и, в итоге, вызывать дисинхронозы вначале клеток, а затем заболевания и ускорение старения всего организма. Длительные и систематические нарушения ритмов золь-гель переходов в клетках может вызывать поступление с питьевой водой, воздухом и пищей загрязнений. Поэтому качество воды, воздуха и пищи имеет большое значение для сохранения здоровья человека и замедления старения организма.

В современной гигиенической медицине наряду с фактором риска для здоровья, связанного с ростом загрязнения окружающей среды, сформировалось осознание нового фактора риска ухудшения здоровья — дефицит свободных электронов в окружающей среде (среде обитания) и питьевой воде [10]. Нормальную жизнедеятельность человека обеспечивает ряд жизненно важных (витальных) факторов: качественные воздух, вода и пища, естественный свет, тепло, естественная радиация и гравитация, нутриенты (питательные вещества), нормальная микрофлора кишечника и другие. Показателем доброкачественности питьевой воды и пищи является отсутствие в них вредных для здоровья веществ и наличие в них в оптимальных количествах физиологически важных нутриентов, витаминов и других биологически активных веществ, необходимых для поддержания хороших показателей здоровья. Одновременно почти все эти витальные компоненты воды и пищи не должны превышать установленных предельно допустимых концентраций. Показательно, что разделение на вредные и полезные вещества весьма условно: очень токсичные вещества в микроколичествах часто оказываются жизненно важными микроэлементами, а избыток веществ, причисляемых к источникам жизни и здоровья, может оказаться губитель-

ным. Многие десятилетия контролировались ПДК (предельно-допустимые концентрации) многих микроэлементов лишь в пищевых продуктах, пока не пришло осознание вреда для здоровья дефицита их поступления в организм и с питьевой водой. В ненарушенной природной среде человек тысячелетиями получал от нее все необходимое для жизни, хотя и был беззащитен перед стихией и болезнями. Развивая техногенные методы противостояния стихиям и болезням, а также неуклонно улучшая условия труда и комфорт проживания, человек нарушал и нарушает природную окружающую среду. Устранивая традиционные риски для здоровья, он незаметно для себя создает новые риски, порой способные конкурировать с первичными рисками. Сегодня среда обитания людей в мегаполисах, где созданы условия для комфорtnого проживания, характеризуется ощутимым дефицитом отрицательно заряженных аэроионов, а питьевая вода — серьезным дефицитом гидратированных электронов. Промышленно переработанные продукты питания (такие, как свежие овощи и фрукты) теряют свои нативные антиоксидантные (электронодонорные) свойства.

С позиций современной медицинской науки, электронный статус (редокс-состояние) окружающей среды и, как следствие, внеклеточной и внутриклеточной среды, общепризнан важным экологическим и гигиеническим фактором влияния на показатели здоровья человека. Наличие достоверных данных о рисках для здоровья, связанных с пребыванием человека в рабочих и бытовых помещениях, где работа производственного оборудования и бытовых приборов уменьшает или устраивает гигиенически необходимое количество легких отрицательных аэроионов, требует разработки и внедрения современных гигиенических нормативов, призванных предотвращать и устранять риски для здоровья людей, связанные с дефицитом электронов в их среде обитания. То же самое касается контроля редокс-состояния питьевой воды, а также необходимости обеспечения объективной и полноценной гигиенической оценки методов и приборов по получению питьевой воды с оптимальными показателями ее электронной насыщенности. Открытым остается вопрос о возможности контроля электронного состояния продуктов питания в процессе их промышленной переработки. Наконец, накопленные достоверные данные научных исследований открывают возможность разработки методик использования, дозировки и рекомендаций по лечебно-профилактическому применению безреагентно модифицированной (активированной) питьевой воды, устройства для получения которой свободно доступны на рынке. Большие перспективы открывает применение в промышленной технологии производства пищевой продукции активированной воды [12].

Особенности усугубления неблагоприятных условий для проживания населения в технополисах связаны не только с возрастающей нагрузкой на окружающую среду со стороны электрооборудования, рассеивающего электромагнитную энергию. Недооцененным остается большой вред от сокращения площадей с открытыми увлажняемыми грунтами и, соответственно, с уменьшением количества зеленых насаждений.

дений. На примере Москвы Ю. А. Рахманин приводит удручающие данные о росте смертности под воздействием эколого-климатических факторов [8]. За последние 10 лет этот показатель возрос с 14–18 до 40 %. В период климатических температурных аномалий этот грозный показатель может возрастать в 2 и более раз! При этом наблюдается дефицит электронов на первичных рецепторах мембран эритроцитов, который характерен для патогенеза заболеваний системы кровообращения. В такие экстремальные термальные климатические периоды возрастают смертность от заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, почек, эпилепсии, диабета, несчастных случаев, суицидов [8].

Дефицит поступления электронов из окружающей среды вызывает нарушение адаптационных возможностей организма, связанных с функциональными нарушениями ферментов-переносчиков электронов крови. Если человек хронически испытывает дефицит электронов из-за длительного пребывания в среде с неудовлетворительным редокс-состоянием, то общий электрообмен в клетках и клеточных средах может нарушаться, что приводит к изменению электрокинетического фактора устойчивости кровяных частиц и других эндогенных коллоидов, и связанных с этими изменениями метаболических процессов. Электронное состояние (статус) клеточных сред влияет также на регуляторные системы клеток, тканей и органов, что приводит к нарушению защитных свойств организма.

Хронический электронный дефицит в среде обитания, питьевой воде и пище приводит к нарушению электрон-акцепторных функций, что провоцирует возникновение и развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, психосоматической сферы и нарушение клеточного метаболизма с вытекающими последствиями [8]. Как и в случае техногенного загрязнения, окружающая среда в определенных пределах обладает способностью самовосстановления, и человек постоянно совершенствует экологические технологии для поддержания этого процесса. В равной степени это относится и к проблеме сохранения и восстановления природной электронной насыщенности среды обитания человека, питьевой воды и пищи.

К сожалению, новые риски для здоровья, связанные с дефицитом электронов в среде обитания человека, еще недостаточно осознаны как гигиенистами, так и технологами, не говоря уже об уровне массового осознания этой опасности. Пока человечество проигрывает битву за химическую чистоту окружающей среды, проблема электронного состояния среды обитания и продуктов питания, включая питьевую воду, воспринимается как не вполне понятная и не особо актуальная. Однако проблема электронного дефицита сама по себе не решится, а негативные последствия этого нового неосознанного явления будут нарастать. Противодействие этому возможно с использованием имеющегося исторического опыта борьбы с лавиной техногенного загрязнения окружающей среды, связанного с бурным развитием науки и техники и, прежде всего, химических технологий.

В свое время были развернуты масштабные исследования по разработке ПДК для тысяч веществ, поступающих в природную среду в результате хозяйственной деятельности человека. Однако изучение порога риска от поступления в организм токсичных веществ не решает проблемы суммарной техногенной нагрузки, не говоря уже о проявлениях синергизма при совместном воздействии нескольких ксенобиотиков. В настоящее время исследование факторов, разрушающих вокруг нас электронный фон, носят эпизодический характер, хотя получаемые результаты наглядно подчеркивают необходимость расширения и систематизации исследований.

В этой связи особо уместно обратиться к научным интересам группы ученых Харькова [3], которые очень глубоко и обстоятельно с самых передовых позиций современной медицины, биофизики и биохимии рассматривают актуальные проблемы взаимодействия электро-магнитных полей с организмом человека с учетом их влияния на гомеостаз и механизмы биоэффективного электромагнитного воздействия в свете его использования в медицине.

В заключение отметим, что к правилам гигиены в 21 веке к чистоте воздуха, питьевой воды, доброкачественности пищи, профилактике стресса и гиподинамии добавляется еще один существенный фактор — профилактика дефицита электронов во всем, что в общем определяет нашу жизнедеятельность.

Список использованной литературы

1. Антонченко В. Я., Давыдов А. С., Ильин В. В. Основы физики воды. — Киев.: Наук. думка, 1991. — 670 с.
2. Вода — космическое явление / под. ред. Ю. А. Рахманина, В. К. Кондратова. — М.: РАЕН, 2002. — 423 с.
3. Григоров Ю. Б., Пустовойт М. А., Гниденко Ю. П. и др. Медицинские аспекты биоэнергоинформационных влияний на организм человека // Междунар. мед. журн. — 2005. — № 3. — С. 115–127.
4. Загускин С. Л. Энергетическая и параметрическая регуляция и взаимосвязь биоритмов // I Всесоюз. биофиз. съезд. — Т. 2, № 1210. — 1982. — С. 144.
5. Загускин С. Л., Гринченюс С. Н., Бродский В. Я. Взаимосвязь околосуточных и околосуточных ритмов: Кибернетическая модель // Известия АН СССР. Сер. Биология. — 1971. — № 6. — С. 965–969.
6. Мартинкович Г. Г., Черенкович С. Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. — Мин.: БГУ, 2008. — 159 с.
7. Поллак Дж. Клетки, гели и двигатели жизни. Новый унифицированный взгляд на клеточные функции. — Екатеринбург, 2009. — 386 с.
8. Рахманин Ю. А., Стехин А. А., Яковleva Г. В. Дефицит электронов в окружающей среде как фактор для здоровья человека // Всерос. научно-практ. конф. "Санитарно-эпидемологическое благополучие населения Российской Федерации". — М.: Изд-во МГУ, 2012. — С. 28–31.
9. Рахманин Ю. А., Стехин А. А., Яковлева Г. В. Структурно-энергетические изменения воды и ее биологическая активность // Гигиена и санитария. — 2007. — № 5. — С. 34–36.
10. Рахманин Ю. А., Стехин А. А., Яковлева Г. В., Татаринов В. В. Новый фактор риска здоровья человека — дефицит электронов в окружающей среде //

- Стратегия гражданской защиты: Проблемы и исследования. — 2013. — 3, вып. № 10. — С. 30–51.
11. Сент Дьерди А. Биоэлектроника. Исследования в области клеточной регуляции защитных механизмов и рака. — М.: Мир, 1971. — 80 с.
 12. Цикоридзе Н. Г. Применение электрохимически активированных сред в производстве чаепродуктов и хранении цитрусовых плодов // Сб. тезисов Второго совещания по электрохимической активации. — Казань, 1986 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.ikar.udm.ru/sb31-1.htm. БАХИР

Поступила 16.02.2016

**БЕЗРЕАГЕНТНА АКТИВАЦІЯ СЕРЕДОВИЩА ПРОЖИВАННЯ ЛЮДИНИ,
ПИТНОЇ ВОДИ ТА ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ — ФАКТОР ОПТИМІЗАЦІЇ
ЕЛЕКТРОННОГО СТАНУ КЛІТИННИХ СЕРЕДОВИЩ ПОКРАЩЕННЯ
ЗДОРОВ'Я І ДОВГОЛІТТЯ**

Ю. В. Больщак, С. В. Воронов*, В. Я. Каганов, Т. О. Солнцева**

Науково-інженерний центр "ЕККОМ", 01141 Київ

*ВАТ "Асоціація виробників геронтологічно цінних
продуктів", 01118 Київ

**НМАПО ім. П. Л. Шупика, 01116 Київ

Розглянуто питання впливу редокс-стану зовнішнього (внутрішньоклітинного) середовища на структурно-енергетичні та метаболічні процеси всередині клітини. Показано, що причиною хвороб сучасної людини можуть бути техногенні зміни природного середовища, питної води та харчових продуктів. Обґрунтовано твердження про те, що для підтримання нормальnoї життєдіяльності клітин необхідний такий електронний статус (редокс-стан) позакліткового та внутрішньокліткового середовища, який здатний забезпечувати рівновагу акцепторів та донорів електронів всередині клітини. Цілеспрямована зміна цієї рівноваги (включно з диханням безреагентно модифікованим та іонізованим повітрям, питтям безреагентно модифікованої води та вживанням їжі, збагаченої вільними електронами) може бути використано для регуляції та оптимізації різних функцій клітини та її фізіологічного стану, тим самим сприяючи покращенню здоров'я та попередженню старіння. Показано, що дефіцит електронів у водному секторі організму може викликати порушення ритміки золь-гель переходів у клітині і, врешті, спричинити дисинхронози спочатку в клітинах, а згодом захворювання і прискорення старіння усього організму. Стверджується, що у сучасній гігієнічній медицині водночас із факторами ризику для здоров'я, пов'язаними з ростом забруднення довкілля, питної води та харчових продуктів, сформувалося усвідомлення нового фактора ризику погіршення здоров'я — дефіциту електронів у довкіллі, питній воді та харчових продуктах, що спричиняє необхідність розробки технологічних та гігієнічних заходів, спрямованих на компенсацію наслідків вказаного дефіциту.

**REAGENTLESS ACTIVATION OF HUMAN ENVIRONMENT, DRINKING
WATER AND FOODSTUFF — FACTOR OF OPTIMIZING ELECTRON STATES
OF CELLULAR ENVIRONMENT AND IMPROVING HEALTH
AND LONGEVITY**

Yu. V. Bolshak, S. V. Voronov*, V. Ya. Kaganov, T. A. Solntseva**

SRC "EKKOM", 01141, Kyiv

*OJSC "Association of Manufacturers of Gerontological Products",
01118, Kyiv

**P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
01116, Kyiv

Reviewed are the issues of influence of redox state of external (extracellular) environment on structural, energy and metabolic processes inside the cell. Technogenic changes in the habitat, drinking water and foodstuff were shown to cause illnesses of a contemporary human being. Substantiated was a statement that for maintenance of normal vital activity of cells there is need for an electronic status (redox state) of extracellular and intracellular environment that would ensure balance between acceptors and donors of electrons inside the cell. Controlled change of such balance (including by breathing reagentlessly modified and ionized air, drinking reagentlessly modified water and consumption of electron-rich food) can be applied for regulation and optimization of various functions of a cell and its physical state, thereby, for health improvement and prevention of aging. The deficit of electrons in the water sector of an organism can impair eurhythms of sol-gel transitions in a cell, and thus cause cellular disynchronies first in cells with the consequent illnesses and acceleration of aging of the whole organism. It is stated that along with the health-related risk factors due to pollution of environment, drinking water and food stuff, the electronic deficit in the environment, drinking water, food stuff has been acknowledged by modern hygienic medicine as a new risk factor of health deterioration, which challenges elaboration of technological and hygienic compensation measures of the abovementioned electronic deficit.

Сведения об авторах

Научно-инженерный центр "ЭККОМ"

В. Я. Каганов — директор центру

Ю. В. Большак — с.н.с., к.х.н.

ОАО "Ассоциация производителей геронтологически ценных продуктов"

С. В. Воронов — президент ассоциации (gpgeron@ukr.net)

НМАПО им. П. Л. Шупика

Т. А. Солнцева — доцент кафедры терапевтической стоматологии, к.м.н.

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 25, № 1. — С. 50–58

УДК 612.67

В. И. Гудошников, Л. Ю. Прохоров*

*Совет Международного общества DOHaD, 97050-500 Санта-Мария,
штат Рио-Гранди-ду-Сул, Бразилия*

**Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119991
Москва, Россия*

**ВАЖНЫЙ ВКЛАД ПЕРИНАТАЛЬНОГО
ПИТАНИЯ И ГОРМОНАЛЬНОГО
ИМПРИНТИНГА/ПРОГРАММИРОВАНИЯ
В ПАТОГЕНЕЗ ЗАВИСИМЫХ
ОТ ВОЗРАСТА ЗАБОЛЕВАНИЙ
(обзор литературы и собственных исследований)**

Описаны эпидемиологические исследования и экспериментальные работы на моделях лабораторных животных для изучения влияния питания и физиологических механизмов импринтинга/программирования в перинатальном периоде онтогенеза, с отдаленными последствиями вплоть до взрослого состояния и до старости. Обсуждается необходимость разработки теоретических моделей онто- и филопатогенеза. Предлагается усилить внимание к взаимодействиям гормонов и других биорегуляторов в различных периодах пре- и постнатальной жизни.

Ключевые слова: импринтинг/программирование, перинатальное питание, экспериментальные модели, онтопатогенез, гормональные взаимодействия.

На рубеже двух тысячелетий стало вполне очевидным, что патогенез хронико-дегенеративных заболеваний в старших возрастных группах не может объясняться только лишь факторами стиля жизни, включая диету и физическую активность. Взор исследователей обратился к началу онтогенетической шкалы времени, в том числе и к перинатальному периоду развития. В этом критическом периоде происходит становление биорегуляторных механизмов, ответственных за поддержание различных функций в постнатальной жизни, включая и метаболизм [36], а совокупность процессов, оказывающих влияние на организм в этом

© В. И. Гудошников, Л. Ю. Прохоров, 2016.

периоде, но с отдаленными последствиями вплоть до взрослого состояния и даже до старости, обозначается термином "импринтинг/программирование" [2].

Что касается метаболического импринтинга, то его осуществление вряд ли может быть напрямую связано с уровнями питательных веществ, например глюкозы, поскольку эти уровни мало меняются в процессе онтогенеза. Похоже на то, что для этого служат уровни гормонов и других биорегуляторов — таких, как нейропептиды, концентрации которых варьируют в значительно более широких пределах [36]. Тем не менее, особенности питания и метаболические расстройства в перинатальном периоде могут вносить свой вклад в явления импринтинга/программирования, используя гормоны и другие биорегуляторы в качестве медиаторов [7]. Судя по всему, важнейшими медиаторами перинатального импринтинга являются глюкокортикоиды (ГК) [1, 12], однако несомненно и то, что они взаимодействуют с рядом других гормонов и биорегуляторов как в развитии [2], так и при старении [23, 34].

Научное направление, которое изучает процессы импринтинга/программирования, получило название "онтогенетическая природа здоровья и болезней" (*Developmental Origins of Health and Disease*, или сокращенно *DOHaD*). Оно сформировалось, главным образом, на стыке эпидемиологических исследований и использования экспериментальных моделей на лабораторных животных, преимущественно в физиологических работах [14]. С самого начала и до сих пор существенный вклад в развитие этого направления внесли исследователи в области эндocrinологии и геронтологии, в том числе и в Украине [3, 39].

Целью представленного мини-обзора, тем не менее, явилась несколько более узкая задача: обсуждение влияния перинатального питания и гормональных механизмов такого влияния на возникновение и протекание хронико-дегенеративных заболеваний в старших возрастных группах.

Эпидемиология перинатального импринтинга/программирования

Кардинальный вклад в становление парадигмы *DOHaD* был внесен группой английских эпидемиологов во главе с Дэвидом Баркером, которые в серии работ, начиная с конца 80-х годов прошлого века, убедительно продемонстрировали, что низкая масса тела при рождении может быть ответственной за более высокий риск таких хронико-дегенеративных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и др. [6, 14]. С самого начала предполагалось, что одним из наиболее вероятных объяснений низкой массы тела при рождении является недостаточное питание в пренатальном онтогенезе.

Однако, вскоре после опубликования этих основополагающих работ, результаты которых были в целом и многократно подтверждены на международном уровне, возникла существенная поправка: наибольший риск хронико-дегенеративных заболеваний демонстрировали те индивиды, которые родились с низкой массой тела, но впоследствии, в детстве или подростковом периоде, имели скачкообразное ускорение со-

матического роста (*catch-up growth*) [10], поскольку при этом парадоксально увеличивалась доля жировой ткани в организме с уменьшением вклада нежировой ткани (*lean tissue*), главным образом доли скелетных мышц [8].

Такое изменение состава тела не могло не привести к более выраженной тенденции к метаболическим расстройствам, начиная с нетolerантности к глюкозе и инсулинерезистентности и кончая метаболическим синдромом, ожирением и сахарным диабетом типа 2, особенно при стрессирующем воздействии диеты с высоким содержанием насыщенных жиров и рафинированных углеводов, в сочетании с ограниченной двигательной активностью в условиях современной, урбанизированной цивилизации [40].

Несмотря на то что в ряде первоначальных исследований применялись более простые (но пригодные для массовых обследований) методы косвенной оценки состава тела (индекс массы тела, окружность талии и толщина кожных складок для оценки подкожного жира) [30, 38], в последующих работах увеличение доли жировой ткани в организме индивидов, родившихся с низкой массой тела, было подтверждено и более современными, инструментальными методиками [27].

Тем не менее, не замедлили возникнуть и вполне заслуженные критические замечания в сторону adeptов парадигмы *DONAD*, прежде всего в плане риска ожирения. Действительно, в ряде работ, в том числе и с участием Дэвида Баркера, было убедительно показано, что риск ожирения в последующей жизни прямо (а не обратно) пропорционален массе тела при рождении [11, 33]. Естественно, такой результат вполне парадоксален, если учесть всем хорошо известную взаимосвязь ожирения и сахарного диабета типа 2. Однако "примирение сторон" в таком парадоксе может иметь место отчасти из-за явной разницы между общей и так называемой центральной (абдоминальной, висцеральной) формами накопления жира, поскольку именно последняя из этих двух форм, как хорошо известно, в существенной мере увеличивает риск последующих кардиометаболических расстройств.

Все же, несмотря на значительный успех эпидемиологических исследований, возник вопрос: а каковы физиологические механизмы явлений метаболического импринтинга/программирования? И здесь на подмогу пришли экспериментальные модели.

Использование экспериментальных моделей на лабораторных животных

Для изучения явлений импринтинга/программирования из всех лабораторных животных наиболее пригодными оказались крысы, на которых уже давно были опробованы диеты, ограниченные по калорийности или белку. Применение таких диет для кормления беременных животных привело к разработке экспериментальных моделей внутриутробной задержки роста (ВУЗР), со снижением массы тела крысят при рождении. Оказалось, в частности, что потомство крыс, которые получали диету с недостаточным содержанием белка во время беременно-

сти, обладали повышенной чувствительностью к инсулину в молодом зрелом возрасте, но демонстрировали инсулинерезистентность, вплоть до признаков сахарного диабета в старости [32]. Более того, у такого потомства были выявлены характерные нарушения перинатального созревания бета-клеток панкреатических островков: уменьшение клеточной пролиферации и увеличение частоты апоптоза, что приводило к уменьшению содержания инсулина в ткани поджелудочной железы [25, 35]. Помимо этого такое потомство демонстрировало увеличение доли жировой ткани в организме, особенно при воздействии диеты с высоким содержанием жира уже после отсадки от матери [29]. Кстати, изменение состава тела в сторону большей доли жира после ВУЗР было показано и на других видах животных (морских свинках, овцах) [13, 28], используя не только экспериментальные диеты с ограничением по калорийности или белку, но и другие методики, в частности перевязку маточных артерий, приводящую к недостаточности трансплацентарного питания.

В наших экспериментальных работах, проведенных вначале в России, а затем и в Бразилии, были показаны, с одной стороны, высокая чувствительность культивируемых клеток печени и гипофиза крыс к инсулину, ГК и другим гормонам в перинатальном периоде, а с другой стороны — необратимое (или частично обратимое) подавление соматического роста животных после неонатального введения ГК [1, 16]. Кроме того, нами было обнаружено, что в процессе такой задержки роста наблюдается увеличение показателя, аналогичного индексу массы тела, что может быть истолковано в качестве более выраженной тенденции этих животных к ожирению [21]. К сожалению, нам пока еще не удалось довести таких крыс до среднего возраста и тем более до старческого периода, но видимо, в будущем это станет возможным с использованием хомячков или мышей, поддержание которых в виварии в течение длительных периодов времени в большей степени экономически оправдано.

Тем не менее, нам уже удалось показать в предварительных исследованиях задержку роста, вызванную неонатальным введением ГК, на щенятах и цыплятах [5, 19]. В то же время, следует отметить, что по отношению к человеку крысы рождаются в сравнительно незрелом состоянии, поэтому введение ГК крысам в неонатальном периоде в большей степени соответствует достаточно широко используемой фармакотерапии этими гормонами в 3-м триместре беременности и у недоношенных детей с хорошо известными неблагоприятными, в том числе и отдаленными последствиями такой фармакотерапии [1]. Увы, еще никто в мире не проследил возможные молекулярно-физиологические изменения в организме индивидов, получавших избыточное воздействие ГК в перинатальном периоде, вплоть до старости... Кстати, это и не удивительно, если учесть, что фармакоэпидемиология, в отличие от эпидемиологии курса жизни (*life course epidemiology*), пока еще находится в зачаточном состоянии практически во всех странах, включая и развитые [17].

Однако использование этих моделей отнюдь не исчерпывается ВУЗР и аналогичной моделью подавления роста в неонатальном периоде. Действительно, с участием одного из основоположников экспериментальной части парадигмы *DOHaD*, немецкого исследователя Гюнтера Дернера, было показано, что введение инсулина неонатальным крысятам или избыточное питание путем уменьшения числа сосунков в расчете на каждую лактирующую крысу приводит к дезорганизации и нарушениям созревания гипоталамических центров, ответственных за регуляцию потребления пищи и энергетического метаболизма, с увеличением тенденции к метаболическим расстройствам во взрослом состоянии [9, 24].

В то же время, вскармливание крысят искусственной молочной смесью с избыточным содержанием сахарозы также приводило к более выраженной тенденции к ожирению в последующей жизни [37]. Любопытно, что натуральное грудное вскармливание детей материнским молоком уменьшает риск ожирения по сравнению с детьми, для питания которых применялись искусственные молочные смеси. Важно и то, что в этих искусственных смесях практически нет лептина — одного из главных пептидных биорегуляторов, присутствие которых в материнском молоке может рассматриваться как существенный механизм "настройки" гипоталамических центров регуляции метаболизма и потребления пищи в неонатальном периоде [8].

На пути к теоретическим моделям онто- и филопатогенеза

Одной из наиболее важных вех нашего участия в рамках парадигмы *DOHaD* явилась возможность разработки теоретических конструкций, рассматривающих патогенез хронико-дегенеративных заболеваний в течение всего онтогенеза (онтопатогенез) [15] и в ряду последовательных поколений (филопатогенез). Важно то, что эти модели должны учитывать не только гормональные механизмы импринтинга/программирования, но и другие известные феномены, в частности появление жировых скоплений — предшественников атеросклеротических бляшек в артериях плода человека, особенно у потомства матерей с гиперхолестерolemий [31], а также передача по наследству (но негенетическим путем) склонности к метаболическому синдрому, ожирению и диабету также по материнской линии [4, 22].

Малоизученным, но чрезвычайно актуальным остается вопрос о латентно-инфекционной природе атеросклероза, с возможным участием *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* [40], причем вполне вероятно то, что заражение этими микроорганизмами происходит уже на ранних стадиях онтогенеза человека. Наконец, в связи с наличием глобальной эпидемии избыточной массы тела и ожирения высказываются предположения о возможном вкладе в патогенез метаболических расстройств так называемых обезогенов, то есть некоторых веществ, загрязняющих окружающую среду и вызывающих повышение риска ожирения. В качестве примеров таких обезогенов приводятся органические соединения олова (*organotins*) и бисфенол A, которые, по-видимому, способны нарушать метаболические импринтинг/программирование в перинатальном периоде развития [26].

На наш взгляд, в ближайшие годы и десятилетия следует усилить внимание к взаимодействиям гормонов и других биорегуляторов в качестве медиаторов явлений перинатальных импринтинга/программирования, а также к негенетическим и эпигенетическим механизмам отдаленных последствий таких взаимодействий. Постараемся продемонстрировать важность такого рассмотрения на примере взаимодействия ГК и инсулина, но не в перинатальном периоде, где пока еще нет достаточных сведений, а по крайней мере, в зрелом возрасте и старости. Действительно, один из парадоксов геронтопротекторного действия ограниченной по калорийности диеты — это высокие уровни ГК, которые могли бы неблагоприятно сказаться на продолжительности жизни, но на практике наблюдается обратное [20]. По нашему мнению, возможным объяснением такого парадокса является разница между взаимодействием ГК с низким уровнем инсулина при питании, ограниченном по калорийности, и с высоким уровнем инсулина при метаболическом синдроме, ожирении и сахарном диабете типа 2. Это объяснение приложимо отчасти и к благоприятному влиянию умеренной (но не чрезмерной) физической нагрузки при старении.

Однако следует подчеркнуть, что такие выводы, к сожалению, могут быть сделаны пока еще только в отношении гормонов и других биорегуляторов, рассматриваемых попарно, тогда как для обсуждения взаимодействия трех и более гормонов, увы, нет даже теоретического (и тем более математического) обеспечения. К тому же, гормональная биорегуляция настолько сложна, что попытки тривиального объяснения, к примеру рост-ингибирующего влияния ГК посредством лептина, а не интерлейкинов [18], с течением времени оказываются несостоятельными, по крайней мере отчасти, из-за недоучета вероятного развития резистентности к действию инсулина, лептина или ГК, а возможно, и вклада других метаболически активных гормонов. Кстати, совокупность известных биорегуляторов, участвующих в поддержании метаболизма, становится все более многочисленной, что в значительной мере уменьшает шансы на быстрый прогресс в изучении гормональных взаимодействий, особенно на различных стадиях онтогенеза.

Тем не менее, искренне надеемся, что приведенный выше пример взаимодействия инсулина и ГК и достаточно рациональные выводы на его основе, а также наши недавние публикации [2, 23, 34] могут придать исследователям больше уверенности в будущих успехах такого рассмотрения.

Список использованной литературы

1. Гудошников В. И. Роль белков и гормонов стресса в биорегуляции онтогенеза // Пробл. эндокринол. — 2015. — **61**, № 4. — С. 49–53.
2. Гудошников В. И. Роль гормонов в перинатальном и раннем постнатальном развитии: возможное участие в явлениях импринтинга/программирования // Онтогенез. — 2015. — **46**. — С. 285–294.
3. Резников А. Г. Перинатальная модификация развития нейроэндокринной системы: феномены и механизмы // Пробл. эндокринол. — 2004. — **50**, № 4. — С. 42–48.

4. *Aerts L., Van Assche F. A.* Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2006. — **38**. — P. 894–903.
5. *Baratto A., Miguel D., Muhlen E. V.* et al. Acute effects of corticoid injected in neonatal period on growth proportionality in dogs: a case study // *Anais de 15 Seminario de Iniciózro Cientifica.* — Ljui: Unijui, 2007. — P. 1.
6. *Barker D. J. P.* The developmental origins of insulin resistance // *Horm. Res.* — 2005. — **64**, Suppl. 3. — P. 2–7.
7. *Dufy A. M. Jr., Clober J., Moller A. P.* Hormones, developmental plasticity and adaptation // *Trends Ecol. Evol.* — 2002. — **17**. — P. 190–196.
8. *Dulloo A. G.* Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — **22**. — P. 155–171.
9. *El Hajj N., Schneider E., Lehnen H., Haaf T.* Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment // *Reproduction.* — 2014. — **148**. — P. R111–R120.
10. *Eriksson J., Forsen T. J., Osmond C., Barker D. J. P.* Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — **26**. — P. 3006–3010.
11. *Eriksson J., Forsen T., Tuomilehto J.* et al. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life // *Int. J. Obesity.* — 2001. — **25**. — P. 735–740.
12. *Fowden A. L., Forhead A. J.* Endocrine mechanisms of intrauterine programming // *Reproduction.* — 2004. — **127**. — P. 515–526.
13. *Gardner D. S., Tingey K., Van Bon B. W. M.* et al. Programming of glucose – insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition // *Am. J. Physiol.* — 2005. — **289**. — P. R947–R954.
14. *Gluckman P. D., Hanson M. A.* The developmental origins of the metabolic syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2004. — **15**. — P. 183–187.
15. *Goudochnikov V. I.* Gender differences of age-related morbidity and mortality: on the way to ontopathogenic model // *J. Dev. Orig. Health Dis.* — 2015. — **6**, Suppl. 2. — P. S50.
16. *Goudochnikov V. I.* Pathogenesis of growth retardation induced by glucocorticoids, as evaluated in experimental studies using laboratory animals and cell cultures as the models // *NewsLab.* — 1997. — **22**. — P. 90–100 (in Portuguese).
17. *Goudochikov V. I.* Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance in collective health // *Coletânea da saúde. Saúde coletiva: diálogos contemporâneos.* — Ljui: Unijui, 2006. — P. 183–191 (in Portuguese).
18. *Goudochnikov V. I.* Possible contribution of leptin, in combination with other hormones, to catabolic influence of glucocorticoids // *Revista Contexto & Saúde* (Ljui). — 2003. — **3**. — P. 9–15 (in Portuguese).
19. *Goudochnikov V. I.* Regulation of growth by corticoids in ontogeny and phylogeny // *Anais de 14 Simposio de Ensino, Pesquisa e Extensão.* — Santa Maria: Unifra, 2010. — P. 3.
20. *Goudochnikov V. I.* The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy // *Adv. Gerontol.* — 2011. — **24**. — P. 48–53.
21. *Goudochnikov V. I.* The role of hormones and endocrine disruptors in perinatal programming of obesity // *Anais de 13 Congresso Brasileiro Multidisciplinar Multiprofissional em Diabetes.* — São Paulo: ANAD, 2008. — P. 37.
22. *Goudochnikov V. I., Kroth E. A. E.* The role of corticoids in fetal/early programming of metabolic syndrome // *Diabetes Clinica.* — 2008. — **12**. — P. 55–59 (in Portuguese).
23. *Goudochnikov V. I., Prokhorov L. Yu.* Ontogenetic role of somatolactogens and related peptides as antistress hormones // *Gerontology.* — **2**. — P. 143–156.

24. Harder T., Rake A., Rohde W. et al. Overweight and increased diabetes susceptibility in neonatally insulin-treated adult rats // *Endocrine Regulations.* — 1999. — **33.** — P. 25–31.
25. Hill D. J. Fetal programming of the pancreatic beta-cells and the implications for postnatal diabetes // *Semin. Perinatol.* — 1999. — **4.** — P. 99–113.
26. Inadera H. Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: molecular aspects and role of chemicals // *Environ. Health Prev. Med.* — 2013. — **18.** — P. 185–197.
27. Kensara O. A., Wootton S. A., Phillips D. I. et al. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — **82.** — P. 980–987.
28. Kind K. L., Roberts C. T., Sohlstrom A. I. et al. Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig // *Am. J. Physiol.* — 2005. — **288.** — P. R119–R126.
29. Krechowec S. O., Vickers M., Gertler A., Breier B. Prenatal influences on leptin sensitivity and susceptibility to diet-induced obesity // *J. Endocrinol.* — 2006. — **189.** — P. 355–363.
30. Okosun I. S., Liao Y., Rotimi C. N. et al. Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5–11 years. A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Int. J. Obesity.* — 2000. — **24.** — P. 479–484.
31. Palinski W., Napoli C. Pathophysiological events during pregnancy influence the development of atherosclerosis in humans // *Trends Cardiovasc. Med.* — 1999. — **9.** — P. 205–214.
32. Petry C. J., Ozanne S. E., Hales C. N. Programming of intermediary metabolism // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2001. — **185.** — P. 81–91.
33. Prentice A. M. Early influences on human energy regulation: thrifty genotypes and thrifty phenotypes // *Physiol. Behav.* — 2005. — **86.** — P. 640–645.
34. Prokhorov L. Yu., Goudochnikov V. I. Ontogenetic role of melatonin and neuroactive steroids as antistress hormones // *Gerontology.* — 2014. — **2.** — P. 157–170.
35. Reusens B., Remacle C. Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2006. — **38.** — P. 913–922.
36. Simerly R. B. Hypothalamic substrates of metabolic imprinting // *Physiol. Behav.* — 2008. — **94.** — P. 79–89.
37. Srinivasan M., Patel M. S. Metabolic programming in the immediate postnatal period // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2008. — **19.** — P. 146–152.
38. Te Velde S. J., Twisk J. W. R., Van Mechelen W., Kemper H. C. G. Birth weight, adult body composition and subcutaneous fat distribution // *Obesity Res.* — 2003. — **11.** — P. 202–208.
39. Vaiserman A. M. Early-life nutritional programming of longevity // *J. Dev. Orig. Health Dis.* — 2014. — **5.** — P. 325–338.
40. Yajnik C. S. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease // *Obesity Rev.* — 2002. — **3.** — P. 217–224.

Поступила 4.02.2016

**ВАЖЛИВИЙ ВНЕСОК ПЕРИНАТАЛЬНОГО
ХАРЧУВАННЯ ТА ГОРМОНАЛЬНОГО
ІМПРИНТИНГУ/ПРОГРАМУВАННЯ В ПАТОГЕНЕЗ
ЗАЛЕЖНИХ ВІД ВІКУ ЗАХВОРЮВАНЬ**

В. I. Гудошников, Л. Ю. Прохоров*

Рада міжнародного товариства *DOHaD*,
97050-500 Санта-Марія, штат Ріо-Грандіду-Сул, Бразилія

*Московський державний університет
ім. М. И. Ломоносова, 119991 Москва, Росія

Описані епідеміологічні дослідження та експериментальні роботи на моделях лабораторних тварин для вивчення впливу харчування і фізіологічних механізмів імпринтингу/програмування в перинатальному періоді онтогенезу, з віддаленими наслідками аж до дорослого стану і до старості. Обговорюється необхідність розробки теоретичних моделей онто- і філопатогенезу. Пропонується посилити увагу до взаємодії гормонів і інших біорегуляторів у різних періодах пре- та післянательного життя.

**IMPORTANT CONTRIBUTION OF PERINATAL
NUTRITION AND HORMONAL
PROGRAMMING/IMPRINTING TO PATHOGENESIS
OF AGE-RELATED DISEASES**

V. I. Goudochikov, L. Yu. Prokhorov*

Council of International Society for DOHaD, 97050-500 Santa
Maria-RS, Brazil

*M. V. Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia

The mini-review is presented for description of epidemiological investigations and experimental works on the models of laboratory animals for studying the influence of nutrition and physiological mechanisms of programming/imprinting in perinatal period of ontogeny, with long-term consequences till adult state and aging period. The need for elaboration of theoretical models of onto- and phylopathogeny is discussed. It is recommended that more attention be given to the interactions of hormones and other bioregulators at the different periods of prenatal and postnatal life.

Сведения об авторах

Совет Международного общества *DOHaD*
В. И. Гудошников — член Совета, к.б.н.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова
Л. Ю. Прохоров — н.с. лаборатории клеточной биологии старения и развития, к.б.н.
(prokhorovlyu@mail.ru)

Л. П. Купраш, Е. В. Купраш, С. А. Гударенко, Ю. А. Гриненко*

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

**Украинский государственный медико-социальный центр ветеранов войны,
08455 Киевская обл., Переяслав-Хмельницкий р-н, с. Цибли*

ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ И ПИЩИ

Проблема взаимодействия лекарственных и пищевых веществ имеет существенное клиническое значение. Знание биохимических механизмов совместимости лекарственных веществ и отдельных продуктов питания, рациональное сочетание лекарств и пищи будут способствовать снижению нежелательных побочных эффектов и оптимизации проводимой лекарственной терапии больных.

Ключевые слова: лекарства, пища, старение, пожилой возраст.

Проблема взаимодействия лекарственных препаратов и пищи является одной из актуальных проблем в гериатрической клинике. Это обусловлено рядом факторов, как внутренних (возрастные метаболические и функциональные сдвиги в организме, изменяющие обмен пищевых веществ, а также фармакокинетику и фармакодинамику лекарств), так и внешних (изменения в старости характера питания, зачастую имеющий место дефицит белков, витаминов, высокий уровень заболеваемости с хроническим течением и частыми обострениями, определяющий длительный прием медикаментов) [3–6, 45, 48].

При лечении больных пожилого и старческого возраста в результате взаимодействия лекарств с пищевыми ингредиентами может разиться ряд осложнений и побочных реакций, отягощающих течение основного заболевания [12, 16, 26]. Отсутствие положительного эффекта проводимой терапии у больных может быть обусловлено взаимодействием принимаемых лекарственных средств с пищевыми ингредиентами [30, 32, 49].

При приеме лекарств в организме больного развиваются физические, химические и физиологические взаимодействия лекарств и компо-

нентов пищи. Взаимодействие считается клинически значимым, если оно изменяет терапевтическую эффективность лекарства [2, 63]. Наступившее в результате взаимодействия с пищей снижение биодоступности лекарственного препарата может уменьшить эффективность лечения, в то время как при повышении биодоступности увеличивается риск развития побочных реакций [7, 38, 55, 58].

Взаимодействие лекарств и пищи реализуется как на уровне химического и физиологического взаимодействия лекарства и пищевых ингредиентов в желудке и кишечнике, так и в различных звеньях гомеостатических систем организма на всех этапах обмена веществ — всасывании, распределении, биотрансформации, утилизации и выведении. В результате этого взаимодействия изменяется как усвоемость пищи организмом больного, так и эффективность проводимой лекарственной терапии [1, 14, 25, 50, 54, 61].

Всасывание лекарств, в пищеварительном канале может в значительной мере модулироваться присутствующей в нем пищей [9, 19]. Взаимодействие пищи и лекарств в процессе всасывания зависит от многих факторов: растворимости лекарства, скорости его диссоциации, характера и температуры пищи, влияния пищи на состояние желудочно-кишечного канала (пристеночное рН, интерстициальный кровоток, активность транспортных систем) [14, 18].

На этапе всасывания компоненты пищи могут изменять кислотность желудочного содержимого, моторику желудка, вступать в комплексообразование с лекарством, образуя хелатные соединения, конкурировать за транспортные системы, обеспечивающие поступление лекарственных и пищевых веществ из просвета кишечника в системный кровоток. Такие взаимодействия влияют на скорость и степень абсорбции лекарственных препаратов, что приводит к изменению их концентрации в плазме крови и изменяет эффективность лекарственной терапии [13, 24, 50, 54, 61].

Прием пищи оказывает выраженное влияние на моторную и сокреторную функцию желудочно-кишечного тракта, что не может не сказываться на скорости всасывания лекарств. Под влиянием пищи увеличивается желудочно-кишечная секреция. Повышенное образование соляной кислоты в желудке после приема пищи способствует ионизации лекарств основного характера (эфедрин, гризофульвин), вследствие чего всасывание их в желудке снижается и, наоборот, повышается всасывание лекарственных веществ, имеющих кислотный характер (бутадион, барбитураты, фурадонин, непрямые антикоагуляты) [23, 35, 61].

Ряд лекарств (допегит, рибофлавин, препараты железа) всасываются путем активного транспорта посредством транспортных систем клеточных мембранных. При одновременном приеме пищи, также всасывающейся путем активного транспорта (мясной, растительный и молочный белок) в результате конкуренции за общий транспортный механизм снижается всасываемость лекарств [13, 16].

Имеется много работ о влиянии пищи на всасывание отдельных лекарств. Так, пища уменьшает всасывание и биодоступность седативных

средств, гипотиазида, каптоприла, левадопы, фенацетина, варфарина, ацетилсалициловой кислоты, дилтиазема, амлодипина, таблеток изосорбид-5-мононитрата [21, 22, 37, 56]. Молочные продукты образуют малорастворимые комплексы с антибиотиками — цiproфлоксацином, азитромицином, тетрациклином, в результате чего их всасываемость и биодоступность могут существенно снизиться [44, 50].

Помимо уменьшения количества пища может замедлять скорость всасывания некоторых лекарственных средств, что имеет клиническое значение, особенно для препаратов с коротким периодом полувыведения, так как при этом не достигается их терапевтическая концентрация в крови [16, 35]. Пища замедляет всасывание гидралазина [53], антагонистов кальция [17, 22, 54], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [41].

Влияние пищи на всасывание лекарств в значительной мере определяется ее химическим составом [27]. Углеводы замедляют эвакуацию содержимого желудка, в результате чего увеличивается всасываемость многих лекарственных веществ [32, 42].

Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно снижается всасываемость водорастворимых препаратов и повышается всасываемость жирорастворимых лекарственных средств — антигистаминных препаратов, бронходилататоров, антикоагулянтов, витаминов A, D, E [9, 49]. При преобладании в рационе питания белков, увеличивается их количество в крови, возрастает степень связывания всосавшихся лекарственных средств с альбуминами плазмы, что приводит к уменьшению их концентрации в крови [25]. В частности, пищевая гиперальбуминемия снижает концентрацию в плазме варфарина и верапамила и может уменьшить их терапевтическую активность [29, 62].

Дефицит белков в диете может привести к гипоальбуминемии и повышению в плазме крови лекарственных препаратов, связывающихся с белками (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция) [25, 36]. Некоторые вещества, поступающие с пищей, изменяют проницаемость барьерных систем организма, тканей и клеток и могут влиять на распределение лекарств [39].

Лекарственные вещества, циркулирующие в крови в свободном состоянии, претерпевают ряд метаболических превращений, большинство из которых катализируется ферментами эндоплазматического ретикулума микросомальной фракции печени [10, 59].

Характер питания, а особенно количественный и качественный состав пищи, может оказывать существенное влияние на процессы биотрансформации лекарств в организме [8, 60]. Связано данное обстоятельство с тем, что пищевые вещества выполняют структурную функцию при построении всех компонентов системы метаболизма лекарств; многие пищевые вещества и их метаболиты подвергаются транспорту и ферментативным превращениям при участии тех же ферментов, что и лекарственные средства [15, 31, 43].

Имеются данные о том, что недостаток в пище белков, жиров, витаминов и незаменимых минералов приводит к снижению метаболизма

лекарств, которые подвергаются микросомальному окислению и увеличению периода их выведения из организма [10, 23]. При недостатке питания у больных старшего возраста снижается активность метаболизма лекарств, замедляется биотрансформация, что приводит к усилению их фармакологической активности и токсичности [8, 21, 33, 34, 60].

Клинически значимое взаимодействие лекарств и пищи происходит и в процессе почечной экскреции лекарств. Скорость выведения лекарств может в значительной степени изменяться под влиянием пищевого ацидоза или алкалоза [14, 39].

Важным аспектом взаимодействия лекарств и пищи является способность многих лекарств включаться в механизм обмена продуктов питания, что может привести к клинически значимым метаболическим нарушениям [40, 44, 52]. Различные группы лекарственных препаратов оказывают неоднозначное влияние на всасывание, метаболизм, распределение и выведение компонентов пищи.

Лекарства могут изменять количество принятой пищи. К препаратам, вызывающим снижение питания, относятся химиотерапевтические средства (угнетают аппетит, вызывают тошноту, рвоту), неомицин, колхицин, слабительные (нарушают всасывание и переваривание пищи) [11, 50].

В ряде случаев расстройства питания могут быть обусловлены повреждающим действием лекарств на желудочно-кишечный тракт. Так, нестероидные противовоспалительные средства могут вызывать изъязвления слизистой желудка [46]. Слабительные средства, ускоряя проходимость пищи по кишечнику и нарушая ее всасывание, могут неблагоприятно влиять на обмен нутриентов, в частности витаминов и минеральных веществ [51, 63].

Диуретики нарушают электролитный обмен, вызывая потерю магния, натрия, хлора и, особенно, калия (за исключением калийсберегающих диуретиков). Для предупреждения электролитных нарушений больным следует назначать в таких случаях пищу, богатую данными макроэлементами [14].

Серьезные нарушения питания наблюдаются у больных при приеме холестеринснижающих препаратов. Статины, уменьшая содержание желчи в двенадцатиперстной кишке, могут вызвать нарушение эмульгирования жиров и стеаторрею, приводящую к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов, а также к ухудшению всасывания витамина B_{12} , фолиевой кислоты и некоторых микроэлементов (кальция, магния, фосфора), что может привести к развитию остеомаляции и кровоточивости у больных на фоне длительного приема препарата [57, 63].

Антибиотики могут активировать или угнетать ферментные системы, участвующие в переваривании и всасывании пищи. Так, низкие концентрации хлортетрациклина стимулируют активность ферментов поджелудочной железы, тогда как большие дозы их угнетают и могут вызвать стеаторею. Тетрациклины уменьшают абсорбцию аминокислот, жиров, железа и ксилозы через слизистую оболочку кишечника. Левомицин угнетает синтез транспортных белков в клетках кишечника, в связи с чем ухудшается усвоение пищевых веществ [28, 39].

Гормоны щитовидной железы, повышая обмен веществ, ускоряют переваривание пищи, что приводит к нарушению обмена белков, витаминов, минеральных веществ [18]. Индукторы микросомальных ферментов (фенобарбитал, тиопентал, фенилбутазон, сульфодиметаксин) могут привести к инактивации жирорастворимых и некоторых водорастворимых витаминов [24].

Лекарства, влияющие на транспортные системы почечной фильтрации, секреции и реабсорбции (антибиотики, кортикоステроиды, диуретики, гормоны щитовидной железы) могут изменять почечное выведение компонентов пищи [25]. Длительный прием таких препаратов больными пожилого возраста с хроническими заболеваниями может привести к повышенному выведению отдельных пищевых ингредиентов, что значительно усложняет течение заболевания и общее состояние больного [20, 60].

Необходимо иметь в виду, что в гериатрии часто встречается обусловленное лекарствами недостаточное усвоение отдельных ингредиентов пищи [8, 49]. Так, длительный прием салуретиков при лечении артериальной гипертензии или сердечной недостаточности у стариков приводит к лекарственной гипокалиемии, развитию которой способствует недостаток калия в диете. Снижение содержания калия в старческом организме является фактором риска развития дигиталисной интоксикации, нарушения сердечного ритма, мышечной слабости [49].

Значительную опасность в гериатрической клинике представляет вызванный лекарствами дефицит витаминов. Длительное применение изониазида у пациентов старших возрастных групп может привести к периферическим нейропатиям вследствие развивающегося дефицита витамина B_6 [7, 20]. Ряд медикаментов нарушают регуляцию обмена белков, углеводов, липидов, витаминов и минеральных веществ, что на фоне возрастных изменений обмена веществ может вызвать у больных пожилого возраста нежелательные побочные эффекты — такие, как гипер- или гипогликемия, холестеринемия, гиповитаминоз [8, 21, 60].

Таким образом, пища, взаимодействуя с лекарственными веществами, на этапах всасывания, распределения, метаболизма и элиминации может в значительной мере модулировать фармакокинетику лекарств, в связи с чем характер питания является одним из существенных факторов, определяющих эффективность проводимой лекарственной терапии. Наряду с этим, медикаментозная терапия может оказывать существенное влияние на процессы пищеварения и усвоения пищи. Поэтому при лечении больных пожилого и старческого возраста, длительное время принимающих лекарства на фоне возрастных метаболических и функциональных изменений в организме, соблюдение оптимальных пищевых режимов является необходимым условием эффективности и безопасности лекарственной терапии.

Список использованной литературы

1. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Взаимодействия лекарственных препаратов с пищей // Фарматека. — 2002. — № 6. — С. 37–42.
2. Викторов А. П., Щербак А. Г. Взаимодействие лекарств и пищи. — К.: Здоровье, 1991. — 240 с.
3. Воронина Л. П. Вопросы рационального питания у пожилых людей // Мед. новости. — 2007. — № 6. — С. 13–15.
4. Григоров Ю. Г. Состояние питания людей старшего возраста в Украине // Вопросы питания. — 2003. — № 5. — С. 3–7.
5. Ена Л. М., Купраш Л. П., Купраш Е. В. Коморбидность и полипрагмазия у больных пожилого и старческого возраста // Журн. практичного лікаря. — 2006. — № 3. — С. 29–33.
6. Козловская С. Г. Григоров Ю. Г., Семесъко Т. М. и др. Питание и продолжительность жизни // Пробл. харчування. — 2004. — № 4–5. — С. 22–30.
7. Купраш Л. П. Егоров В. В., Джемайло В. И. Лекарства и пища. — М., 2002. — 182 с.
8. Abrams W. B. A discussion of nutrient effects on drug metabolism and action in the elderly // Drag-Nutr. Interact. — 1985. — 4, № 1–2. — P. 209–215.
9. Aiache J. M. Aliments et medicaments // J. Pharm. Belgique. — 1984. — 1. — P. 45–59.
10. Alvares A. P. Environmental influences on drug biotransformations in humans // Nutr., Food and Drug Interaction. — 1984. — 5. — P. 45–59.
11. Anderson K. E, Kappas A. Nutrition and oxidative drug metabolism in man: Relative influence of dietary lipids, carbohydrate and protein // Clin Pharmacol. — 1978. — 26. — P. 493–498.
12. Ayo J. A., Agu H., Madaki I. Food and drug interactions: its side effects // Nutr. Food Sci. — 2005. — 35, № 4. — P. 243–252.
13. Ayrton A., Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion // Xenobiotica. — 2001. — 31, № 8–9. — P. 469–497.
14. Bushra R. Aslam N., Khan A. Y. Food-Drug Interactions // Oman Med. J. — 2011. — 26. — P. 77–83.
15. Campbell T. Nutrition and drug-metabolizing enzymes // Clin. Pharm. Ther. — 1977. — 22, № 5. — P. 699–706.
16. Cardona Pera D. Drug-food interactions // Nutr Hosp. — 1999. — 14, Suppl 2. — P. 129S–140S.
17. Challenor V. F., Waller D. G., GrauChy B. S. et al. Food and nifidipine Pharmacokinetics // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — 23, № 2. — P. 248–249.
18. Chan L. N. Drug-Nutrient Interactions; Modern Nutrition in Health and Disease. — Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — 1540 p.
19. Custodio J. M., Wu C. Y., Benet L. Z. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2008. — 60. — P. 717–733.
20. Daphne A. Therapeutic effects of drug-nutrient interaction in the elderly // J. Amer. Diet. Assoc. — 1985. — 85, № 2. — P. 174–178, 181.
21. Diskerson J. W., Walker R. Nutrition, age and drug metabolism // Prol. Nutr. Soc. — 1978. — 33. — P. 191–198.
22. Faulkner J. K., Hayden M. L., Chasseaud L. F. et al. Absorption of amlodipine unaffected by food. Solid dose equivalent to solution dose // Arzneim. Forsch. — 1989. — 39, № 7. — P. 799–801.

23. Foti R. S., Wienkers L. C., Wahlstrom J. L. Application of cytochrome P450 drug interaction screening in drug discovery // *Comb. Chem. High. Throughput Screen.* — 2010. — **13**. — P. 145–158.
24. Frankel E. H. Basic Concepts // *Hand book of food-drug Interactions*. — Boca Raton, CRC Press: 2003. — P. 2.
25. Gayte-Sorbier A., Airaudo C. B. Nutrition and drug-protein binding // *Nutr. Food Drug Interact.* — 1984. — **43**. — P. 95–116.
26. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status // *Ann. Nutr. Metab.* — 2008. — **52**, Suppl 1. — P. 29–32.
27. Hethcox J. M., Stanaszek W. F. Interactions of drugs and diet // *Hosp. Pharm.* — 1974. — **10**, № 9. — P. 373–383.
28. Hodel M., Gennü D. Antibiotics: drug and food interactions // *Rev. Med. Suisse.* — 2009. — **220**, № 5. — P. 1979–1984.
29. Hornsby L. B., Hester E. K., Donaldson A. R. Potential interaction between warfarin and high dietary protein intake // *Pharmacotherapy*. — 2008. — **28**, № 4. — P. 536–539.
30. Ismail A. Drug-food interactions and role of pharmacist // *Asian J. Pharmaceutical Clin. Res.* — 2009. — **2**, № 4. — P. 1–10.
31. Iyanagi T. Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification // *Int. Rev. Cytol.* — 2007. — **260**. — P. 35–112.
32. Joshi R., Medhi B. Natural product and drugs interactions, its clinical implication in drug therapy management // *Saudi Med J.* — 2008. — **29**, № 3. — P. 333–339.
33. Lamy P. P. Comparative pharmacokinetic changes and drug therapy in an older population // *J. Amer. Geriatr. Soc.* — 1982. — **30**, № 119. — P. 11–19.
34. Lamyp P. P. The elderly, undernutrition, and pharmacokinetics// *J. Amer. Geriatr. Soc.* — 1983. — **31**, № 9. — P. 560–562.
35. Matsui M. S., Rozovski S .J. Drug-nutrient interaction // *Clin. Ther.* — 1982. — **4**, № 6. — P. 423–440.
36. McCabe B. J., Frankel E. H., Wolfe J. J. Monitoring nutritional status in drug regimens // *Hand book of food-drug Interactions*. — Boca Raton: CRC Pres, 2003. — P. 73–108.
37. McLean A. J., Melander A. The influence of food on oral drug usage // *Med. Progr.* — 1984. — **11**, № 4. — P. 38–39, 41–42.
38. Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs // *Clin. Pharmacokinet.* — 1978. — **3**. — P. 337–351.
39. Mender E. Wechselwirkungen Zwischen Arzneimitteln und Ernährung. — Giessen, 1983. — 273 S.
40. Miller B., Carthan N. Non-prescription drug and nutrient interaction // *Hand book of food drug Interactions*. — Boca Raton: CRC Press, 2003. — P. 251–258.
41. Mojaverian P., Rocci M. L., Vlasses P. H. et al. Effect of food on the bioavailability of lisinopril, a nobsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor // *J. Pharm. Sci.* — 1986. — **75**, № 4. — P. 395–397.
42. Molden E., Spigset O. Fruit and berries — interactions with drugs // *Tidsskr Nor. Laegeforen.* — 2007. — **127**, № 24. — P. 3218–3220.
43. Nekvindová J., Anzenbacher P. Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes // *Ceska Slov Farm.* — 2007. — **56**, № 4. — P. 165–173.
44. Nichols G. Drugs and nutrition // *J. Nat. Med. Assoc.* — 1978. — **10**. — P. 737–738.
45. Pilotto A., Franceschi M., Niro V. et al. Comorbidity and polypharmacy in elderly // *J. Gerontol.* — 2005. — **53**. — P. 57–62.

46. Rampton D. S. Non-steroidal anti-inflammatory drug and the lower gastrointestinal tract // Scand. J. Gastroenterol. — 1987. — **22**, № 1. — P. 1–4.
47. Rayden T., Jansson U. E. A study of the absorption of diltiazem from distal parts of the gastrointestinal tract // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — **36**. — P. 24–32.
48. Rengo E., Visconti C., Mosciella S. et al. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical characteristics // J. Gerontol. — 2005. — **53**, Suppl. 1. — P. 35–38.
49. Roe D. Drug-nutrient interactions in the elderly // Geriatrics. — 1986. — **41**, № 3. — P. 57–59.
50. Roe D. Nutrients and drug interactions // Nutr Rev. — 1994. — **42**. — P. 141–154.
51. Santos C. A., Boullata J. I. An Approach to evaluating drug-nutrient interactions // Pharmacother. — 2005. — **25**. — P. 1789–800.
52. Schmidt L. E., Dalhoff K. Food-drug interactions // Drugs. — 2002. — **62**. — P. 1481–1502.
53. Shepherd A. M. M., Irvine N. A. Ludden Th. M. Effect of food on blood hydralazine levels and response in hypertension // Clin. Pharmacol. Ther. — 1984. — **36**, № 1. — P. 14–18.
54. Solm A. Wechselwirkungen zwischen Arzneimittel und Ernährung: Diss. Gielen, 1983.
55. Souich P., Lery L., Lery N. et al. Effect of food on the bioavailability of diltiazem (DILT) // Clin. Pharmacol. and Ther. — 1989. — **45**, № 2. — 156 p.
56. Thomson A. H., Miller S. H. K., Green S. T. et al. The effect of food on the absorption of slow-release isosorbide-5-mononitrate tablets // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — **34**, № 1. — P. 47–50.
57. Vaquero M. P., Sánchez Muniz F. J., Jiménez Redondo S. et al. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins // Nutr. Hosp. — 2010. — **25**, № 2. — P. 193–206.
58. Walter-Sack I., Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism // Clin. Pharmacokinet. — 1996. — **31**. — P. 47–64.
59. Watkins P. B. Drug metabolism by cytochromes P450 in liver and small bowel. Gastroenterol // Clin. North Am. — 1992. — **21**. — P. 511–526.
60. Welling P. G. Nutrient effect on drug metabolism and action in the elderly // Drug-Nutr. Interact. — 1985. — **4**, № 1–2. — P. 173–207.
61. Winick M. Nutrition and drugs. — New York, 1983. — 357 p.
62. Woodcock B. G., Kraemer N., Rietbroock N. Effect of a high protein meal on the bioavailability of verapamil // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1986. — **21**, № 3. — P. 337–338.
63. Yamreudeewong W., Henann N. E., Fazio A. et al. Drug-food interactions in clinical practice // J. Fam. Pract. — 1995. — **40**, № 4. — P. 376–384.

Поступила 9.03.2016

ГЕРИАТРИЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ЇЖІ

Л. П. Купраш, О. В. Купраш, С. О. Гударенко, Ю. О. Гріненко*

Державна установа "Інститут геронтології

ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ

*Український державний медико-соціальний центр ветеранів
війни, 08455 Київська обл., Переяслав-Хмельницький р-н, с. Циблі

Проблема взаємодії ліків та компонентів їжі має істотне клінічне значення. Розуміння біохімічних механізмів сумісності лікарських речовин і окремих харчових продуктів, раціональне поєднання ліків та їжі сприятиме зниженню небажаних побічних ефектів та оптимізації медикаментозної терапії.

GERIATRIC ASPECT OF DRUGS AND FOOD INTERACTION

L. P. Kuprash, E. V. Kuprash, S. A. Gudarenko, Yu. A. Grinenko

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The issue of interactions of drug and nutrients is of substantial clinical significance. Knowledge of the biochemical mechanisms of drugs and of compatibility of certain foods, as well as rational combination of medicinal products and food will help reduce untoward side effects and optimize drug therapy of patients.

Сведения об авторах

**Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"**

Л.. П. Купраш — зав. лаб. гериатрической фармакологии, д.м.н. (kuprash@geront.kiev.ua)
Е. В. Купраш — врач отделения клинической и эпидемиологической кардиологии, к.м.н.
С. А. Гударенко — м. н. с. лаб. социальной геронтологии

Ю. А. Гріненко — директор Українського державного медико-соціального центру
ветеранів війни, к. м. н.

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 25, № 1. — С. 68–79

УДК 612.017.2:[615.3:616-084]

Л. Е. Беляева, А. Н. Федченко, И. В. Лигецкая, Е. Б. Галинская

УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет", 210023 Витебск, Республика Беларусь

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НУТРИЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЫБЬЕГО ЖИРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕДСТВИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНЫМ СТРЕССОМ

Введение рыбьего жира, содержащего ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, крысам в условиях моделирования у них хронического непредсказуемого стресса в течение беременности из расчета 60 мг/(кг·сут.) существенным образом снижает процент каннибализма самками своего потомства в течение 10 сут. после рождения, а также способствует уменьшению выраженности нарушений поведения их 3-месячного потомства в teste "открытое поле", увеличивает время неподвижного контакта их хвоста с источником низко- и средненапряженного теплового излучения и время пребывания потомства на вращающемся валике ротарода, причем большая эффективность рыбьего жира прослеживается у потомства самок, но не у потомства-самцов. Под влиянием рыбьего жира, вводимого в организм беременных крыс, подвергавшихся хроническому стрессу, наблюдается статистически значимое снижение повышенного артериального давления у потомства, перенесшего преанатальный стресс. Рассматриваются механизмы протективного действия ω-3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире.

Ключевые слова: преанатальный стресс, поведение, болевая чувствительность, физическая выносливость, артериальное давление, рыбий жир.

Воздействие неблагоприятных факторов на организм беременной вызывает у эмбриона и плода ответную реакцию в виде "адаптивного ответа", биологический смысл которого заключается в обеспечении полноценного развития сердца и мозга, адекватное функционирование ко-

© Л. Е. Беляева, А. Н. Федченко, И. В. Лигецкая, Е. Б. Галинская, 2016.

торых играет первоочередную роль в благоприятном протекании родов и эффективном приспособлении новорожденного к изменившимся условиям среды, в ущерб развития "менее важных" органов и тканей (мышц, печени, почек, эндокринных желез, жировой ткани и др.) с формированием т. н. "экономного фенотипа" [3]. Он характеризуется нарушениями количественного и качественного клеточного состава внутренних органов, изменениями соотношения в них паренхиматозных и стромальных элементов, нарушениями ангиогенеза, а также изменениями процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток в этих органах [17] с повышением вероятности их повреждения и формированием предрасположенности к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии и других форм патологии, с последующим усиливанием "алlostатической нагрузки" и ухудшением качества жизни индивидуума [9]. Кроме того, у организмов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, в различных клетках выявлено ускоренное укорочение теломер, начинающееся от периода новорожденности и сохраняющееся даже у взрослых [6, 16]. Наряду с высокой вероятностью развития указанных выше форм патологии это может способствовать укорочению продолжительности жизни индивидуума, мать которого подвергалась действию стрессоров во время беременности. Повсеместный рост числа трудно предотвратимых вооруженных конфликтов и стихийных бедствий, при которых страдают беременные женщины, делают проблему пренатального стресса крайне актуальной для здоровья потомков еще и в силу того, что негативные последствия пренатального стресса могут "передаваться" даже через поколения [9, 13]. Все это обуславливает необходимость обоснования подходов к профилактике и коррекции нарушений, вызванных пренатальным стрессом. В последнее время в качестве таких подходов предлагается использовать немедикаментозные воздействия — физические упражнения, занятия йогой, а также применять "функциональные продукты" или нутрицевтические препараты на основе важнейших компонентов "функциональной пищи" [12].

Цель исследования — изучить влияние рыбьего жира, вводимого в организм беременных крыс на фоне моделирования у них хронического непредсказуемого стресса, на характер поведения, болевой чувствительности и физической выносливости, а также на уровень артериального давления их полновозрелого потомства.

Материал и методы. Для получения потомства в клетки в соотношении 1:1 были высажены по 40 беспородных 4-месячных самок и самцов *Rattus Muridae*, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион питания. После наступления беременности, которая подтверждалась фактом обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, а из самок методом случайного выбора сформировали группы "контроль" и "стресс" (по 20 крыс в каждой). Половине животных из каждой группы в течение беременности ежедневно вводили 0,2 мл крахмального клейстера внутри-

желудочно, второй половине — эквивалентный объем рыбьего жира (ЗАО "Биосола", Литва), содержащий смесь ω-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой кислот (ДГК), из расчета 60 мг/(кг·сут.). Хронический непредсказуемый стресс, модель которого максимально полно отражает спектр стрессоров, действующих на организм человека в условиях военных конфликтов, природных или техногенных катастроф, воспроизводили следующим образом: во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой $t = (23 \pm 2)$ °C, до уровня шеи, в течение 20 минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток). Отмечали уровень каннибализма самками родившегося потомства в течение 10 сут., а затем исследовали поведение потомства в 3-месячном возрасте в teste "открытое поле" в течение 3 минут в утренние часы в затененной комнате с помощью видеосистемы SMART с использованием программного обеспечения SMART 3.0. Двигательную активность крыс оценивали по дистанции их перемещения в центральной зоне и на периферии "поля", а также по процентному соотношению продолжительности нахождения крыс в разных зонах, по длительности замирания в центральной и периферической зонах, а также по общему времени замирания. Об исследовательской активности животных судили по количеству вертикальных стоек, а об эмоциональности — по количеству болясов. Болевую чувствительность потомства в этом же возрасте изучали с помощью прибора Panlab Harvard LE7106, который фиксировал время ответной реакции животного (время от начала действия излучения до отдергивания хвоста) при воздействии на хвост сфокусированного источника тепла от галогенной лампы (50 Вт — 12 В) различной интенсивности, вызывающего дискомфорт. Характер моторно-координационной функции и выносливости 3-месячного потомства изучали, помещая животных на врачающийся со скоростью 30—35 об./мин валик ротарода Panlab LE8500 и оценивая автоматически зарегистрированное время, в течение которого крысы удерживались на валике. У предварительно адаптированного в течение 2 недель 3-месячного потомства неинвазивным методом с использованием датчика-манжетки (NIBP, Panlab), располагавшегося в проекции хвостовой артерии, измеряли частоту сердечных сокращений, систолическое и диастолическое, а также среднее артериальное давление (ЧСС, САД, ДАД и СрАД, соответственно).

Характер распределения цифровых данных проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Характеристики частотных распределений представляли в виде M , Me (15 %; 85 %). Выборки с нормальным частотным распределением обрабатывали с использованием t -критерия Стьюдента; с частотным распределением, не соответствующим нормальному, — с использованием критерия Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Самки, подвергавшиеся хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности, уничтожали 34,1 %

новорожденного потомства в первые 10 сут. после его рождения, тогда как процент каннибализма самками контрольной группы своего потомства составлял лишь 5,1 %. Под влиянием рыбьего жира процент каннибализма самками потомства в группах "контроль" и "стресс" уменьшился до 1,4 и 4,9 %, соответственно. Следовательно, введение рыбьего жира беременным крысам на фоне действия стрессоров на их организм предупреждало нарушения поведения таких матерей после рождения у них потомства.

Показатели, характеризующие поведение потомства в тесте "открытое поле", представлены в табл. 1. У 3-месячных самок, перенесших пренатальный стресс, продолжительность пребывания в центральной зоне "поля" и дистанция перемещения в ней были меньшими по сравнению с аналогичными показателями у самок, родившихся у крыс, беременность которых протекала в нормальных условиях, что свидетельствует об их большей пассивности по сравнению с потомством контрольных крыс. Наоборот, дистанция перемещения 3-месячных самок, перенесших пренатальный стресс, в периферической зоне "поля" была больше, чем у потомства (самок) контрольных крыс этого же возраста. Количество вертикальных стоек у самок, родившихся у крыс группы "стресс", в этом возрасте в 4 раза было меньшим, чем у потомства контрольных животных. Эти данные указывают на факт снижения исследовательской активности половозрелых самок, перенесших пренатальный стресс. Пренатальный стресс способствовал также практически 2-кратному уменьшению количества вертикальных стоек у 3-месячных самцов по сравнению с самцами-потомством контрольной группы и увеличению количества болюсов, выявляемых у этих самцов при помещении их в "открытое поле"; причем, это количество было статистически значимо большим, чем у самок аналогичной группы. Следовательно, самцы, перенесшие пренатальный стресс, отличались повышенной эмоциональностью. Выявленные нами отклонения поведения крыс, перенесших пренатальный стресс, могут способствовать нарушению социальных отношений внутри этой популяции, что вполне способно негативно влиять на качество жизни таких животных и ее продолжительность.

Введение рыбьего жира самкам контрольной группы не привело к достоверному изменению значений показателей, характеризующих поведение их потомства (как самок, так и самцов) в тесте "открытое поле". В то же время, введение рыбьего жира крысам, подвергвшимся хроническому стрессу во время беременности, способствовало предупреждению постстрессорных нарушений поведения их потомства-самок. В этих условиях их длительность замирания в центральной зоне "поля" снизилась более чем в 4 раза ($P < 0,05$), что свидетельствует о статистически значимом снижении уровня тревожности самок, перенесших пренатальный стресс, в результате введения их матерям рыбьего жира во время беременности. Несколько иные эффекты рыбьего жира были выявлены у самцов, матери которых подвергались действию хронического стресса во время беременности и получали рыбий жир. У такого потомства-самцов продолжительность пребывания в центральной

Таблица 1
Влияние рыбьего жира, вводимого беременным крысам на фоне хронического непредсказуемого стресса, на характер поведения их 3-месячного потомства в teste "открытое поле"; данные представлены в виде M , Me и (15–85 %)

Показатель	Без введения рыбьего жира				На фоне введения рыбьего жира			
	"Контроль"		"Стресс"		"Контроль"		"Стресс"	
	♀ ($n = 18$)	♂ ($n = 19$)	♀ ($n = 11$)	♂ ($n = 10$)	♀ ($n = 32$)	♂ ($n = 32$)	♀ ($n = 20$)	♂ ($n = 19$)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	96,89; 97,98 (94,09; 100,00)	97,07; 98,13 (94,39; 99,71)	98,73; 100,00* (94,72; 100,00)	94,99; 96,52 (86,40; 100,00)	91,85; 97,23 (92,13; 100,00)	90,76; 98,13 (91,12; 100,00)	98,39; 99,55 (95,09; 100,00)	98,49; 99,44 (95,55; 100,00)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	3,11; 2,03 (0,05; 5,91)	2,72; 1,60 (0,00; 5,61)	1,27; 0,00* (0,00; 5,28)	4,08; 3,48 (0,00; 5,35)	8,15; 2,77 (0,00; 7,87)	9,54; 2,00 (0,00; 8,88)	1,60; 0,46 (0,00; 4,91)	1,05; 0,28* ^{a,b,*} (0,00; 2,48)
Дистанция в периферической зоне, %	94,53; 96,35 (87,55; 100,00)	92,31; 95,00 (74,41; 99,79)	97,90; 100,00* (92,61; 100,00)	90,01; 92,41 (77,57; 100,00)	91,12; 94,59 (83,14; 100,00)	89,71; 94,82 (88,12; 100,00)	97,30; 98,05 (92,93; 100,00)	95,60; 99,70 (91,07; 100,00)
Дистанция в центральной зоне, %	5,47; 3,65 (0,00; 12,45)	6,35; 4,76 (0,00; 8,43)	1,72; 0,00* (0,00; 7,39)	8,10; 6,22 (0,00; 14,23)	8,88; 5,41 (0,00; 16,86)	10,29; 5,18 (0,00; 11,88)	2,69; 1,95 (0,00; 7,08)	2,09; 0,00* ^b (0,00; 7,09)
Длительность замерзания в периферической зоне, %	45,82; 48,86 (35,93; 62,02)	51,29; 55,71 (6,08; 81,96)	37,73; 41,39 (23,21; 49,59)	54,89; 53,72 (30,79; 85,15)	54,89; 60,93 (16,76; 85,41)	52,84; 54,05 (30,81; 79,11)	39,31; 37,95 ^b (13,23; 65,23)	63,13; 75,42 ^a (7,89; 94,12)
Длительность замерзания в центральной зоне, %	1,43; 0,00 (0,00; 0,87)	0,95; 0,00 (0,00; 2,01)	2,05; 0,58 (0,00; 4,99)	1,03; 0,29 (0,00; 2,60)	5,69; 0,00 (0,00; 3,38)	6,60; 0,00 (0,00; 4,95)	0,45; 0,00 [#] (0,00; 1,06)	0,54; 0,00 (0,00; 1,29)
Общая длительность замерзания, %	46,97; 48,86 (35,93; 66,63)	52,24; 55,71 (6,25; 82,25)	40,42; 41,53 (23,21; 56,86)	56,13; 50,46 (41,75; 75,51)	60,59; 63,78 (28,24; 94,88)	59,44; 58,67 (31,78; 88,47)	40,26; 37,95 ^b (14,24; 65,99)	63,68; 75,42 ^a (7,89; 97,41)
Количество блоссов	0,44; 0,00 (0,00; 2,00)	1,11; 0,00 (0,00; 4,00)	0,90; 0,00 (0,00; 4,00)	2,6; 2,00 ^{a,*} (0,00; 5,00)	1,88; 0,00 (0,00; 5,00)	1,19; 0,00 (0,00; 4,00)	1,15; 0,00 (0,00; 2,50)	2,32; 3,00 (0,00; 5,00)
Количество вертикальных стоеч	8,31; 8,00 (3,00; 12,00)	5,32; 5,00 ^a (1,00; 8,00)	4,33; 2,00* (0,00; 11,00)	2,67; 3,00* (1,00; 5,00)	7,50; 7,00 (3,00; 12,00)	5,59; 5,00 ^a (2,00; 9,00)	6,30; 6,00 (1,50; 11,50)	3,16; 3,00 ^{a,b,*} (0,00; 5,00)

Примечания (здесь и в табл. 2): * — $P < 0,05$ по сравнению с группой "контроль" без введения рыбьего жира соответствующего пола, ^a — $P < 0,05$ по сравнению с самками в пределах одной группы, ^b — $P < 0,05$ по сравнению с группой "контроль" на фоне введения рыбьего жира соответствующего пола, [#] — $P < 0,05$ по сравнению с группой "стресс" без введения рыбьего жира соответствующего пола.

зоне "поля" и дистанция перемещения в ней не восстановились, но даже уменьшились, что свидетельствует о повышении пассивности таких животных. В то же время, количество болясов у них статистически значимо не отличалось от такового в контроле, что можно расценить как некоторое снижение повышенного уровня эмоциональности после пренатального стресса. Следовательно, рыбий жир, вводимый беременным крысам на фоне моделирования у них хронического стресса, наилучшим образом ограничивал выраженность стресс-индуцированного нарушения поведения их половозрелого потомства-самок, но не самцов.

Время пребывания потомства-самок и потомства-самцов, родившихся у контрольных крыс, на вращающемся валике ротарода было сходным. Время нахождения на вращающемся валике ротарода 3-месячных самцов, матери которых во время беременности подвергались хроническому непредсказуемому стрессу, было меньше, чем у самцов, родившихся у контрольных крыс, на 83,3 %; у самок, перенесших пренатальный стресс, это время статистически значимо не отличалось от зарегистрированного у самок, родившихся у контрольных крыс. Введение рыбьего жира контрольным крысам во время беременности не приводило к статистически значимому изменению времени нахождения их потомства на вращающемся валике ротарода. При этом рыбий жир, вводимый крысам на фоне моделирования у них хронического непредсказуемого стресса во время беременности, способствовал повышению физической выносливости и улучшению моторно-координационных функций родившихся у них самцов: время пребывания их на вращающемся валике ротарода составляло 9,11, 3,0 (0,00, 21,00) секунд и статистически значимо не отличалось от времени, выявленного у контрольного потомства-самцов — 11,40, 6,00 (3,00, 26,00) секунд. У самок, матери которых во время беременности подвергались действию стрессоров и получали рыбий жир, время удержания на вращающемся валике ротарода составляло 9,15, 6,50 (0,00, 20,50) секунд и не отличалось от такового, зарегистрированного у самок-потомства контрольных животных — 9,00, 3,50 (0,00, 25,00) секунд.

Пренатальный стресс способствовал повышению чувствительности к болевым стимулам у потомства: время неподвижного контакта хвоста 3-месячных крыс с источником как низко-, так и высокointенсивного теплового излучения у самцов уменьшалось (на 35,7 и 35,6 %, соответственно, по сравнению с контролем). У самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, время контакта хвоста с источником высокointенсивного излучения также уменьшалось (на 22,6 % по сравнению с контролем). Следовательно, у самцов, перенесших пренатальный стресс, болевая чувствительность к действию дискомфортного излучения повышалась в большей степени, чем у самок. Под воздействием рыбьего жира это время статистически значимо не изменялось ни у самцов, ни у самок, родившихся у контрольных крыс. При этом рыбий жир, вводимый в организм беременных крыс на фоне хронического стресса, способствовал статистически значимому увеличению времени контакта хвоста их потомства-самцов с источни-

ком низкоинтенсивного теплового излучения до 10,71, 9,53 (7,09, 20,00) секунд; у животных аналогичной группы, матери которых не получали рыбий жир, это время составляло 8,47, 6,01 (4,58, 16,66) секунд. У самок, матери которых на фоне стресса получали рыбий жир во время беременности, время неподвижного контакта хвоста с высокоинтенсивным источником излучения, вызывающим боль, также статистически значимо возрастало до 4,68, 4,17 (2,96, 6,22) секунд, тогда как значения этого показателя у самок, родившихся у крыс группы "стресс", не получавших рыбий жир, составляли всего 2,34, 2,26 (1,39, 3,30) секунд.

Таким образом, хронический непредсказуемый стресс, действующий на беременных крыс, вызывает специфические, достаточно стойкие и уникальные для каждого пола нарушения поведения потомства, а также снижение его физической выносливости и повышение чувствительности к болевым стимулам, что может существенным образом изменять реактивность таких организмов и характер их социальных взаимодействий. Другие исследователи также выявили нарушения поведения и изменение чувствительности к действию болевых стимулов экспериментальных животных, матери которых подвергались действию различных стрессоров во время беременности [1, 21, 23, 26]. Эффективность использования рыбьего жира — источника длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ЭПК и ДГК для предупреждения нарушения поведения крыс, вызванных пренатальным стрессом, объясняется 1) способностью ω -3 ПНЖК включаться в состав фосфолипидов фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина в мембранах клеток ЦНС с изменением текучести клеточных мембран и изменением функционирования мембранных и внутриклеточных рецепторов к гормонам, нейромедиаторам, факторам роста и другим сигнальным молекулам с последующим изменением фенотипических свойств клеток ЦНС; 2) модификацией характера образования вторичных мессенджеров, участвующих в передаче внутриклеточных сигналов; 3) изменением характера образования медиаторов липидной природы, регулирующих протекание воспаления с преобладанием продукции медиаторов с низкой воспалительной или даже противовоспалительной активностью, что особенно актуально при действии стрессоров в пренатальном периоде, запускающих воспаление низкой интенсивности в ЦНС [4, 20]. Эти основные универсальные механизмы действия ω -3 ПНЖК лежат в основе регуляции не только клеточного цикла клеток развивающегося мозга, но и процессов их дифференцировки, гибели и межклеточных взаимодействий. Кроме того, ω -3 ПНЖК способны уменьшать выраженность "окислительного стресса" в мозге. Это утверждение основано на данных, демонстрирующих снижение концентрации малонового диальдегида в мозге 19-дневных плодов крыс, которые на фоне введения неселективного ингибитора NO-синтазы для моделирования гипертензии при эклампсии во время беременности получали рыбий жир. У этих плодов также статистически значимо увеличивалась масса мозга по сравнению с таковой у плодов, матерям которых вводили *L-NAME* без рыбьего жира [15]. Доказано также, что ω -3 ПНЖК способны эффективно вмешиваться в механизмы эпигенетической регуляции активности генов: под их влиянием умень-

шается выраженность метилирования IV экзона в промоторной области гена, кодирующего мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*) с последующим повышением экспрессии этого гена. Содержание беременных крыс на диете, обедненной этими кислотами, сопровождается гиперметилированием этого экзона в промоторной области гена *BDNF* и его репрессией в нейронах головного мозга потомства, что проявляется уменьшением образования мозгового нейротрофического фактора, играющего ключевую роль в механизмах нейрогенеза и формировании межнейронных связей в развивающемся мозге [24]. Эти же исследователи доказали изменение соотношения НАД⁺/НАДН и увеличение количества гистоновой деацетилазы сиртуина-1 в нейронах фронтальной коры головного мозга потомства, матери которых во время беременности получали диету, обогащенную ω-3 ПНЖК. Следовательно, введение дополнительного количества ω-3 ПНЖК во время беременности может вызывать стойкие "эпигенетические метки", способствующие позитивным сдвигам функционирования ЦНС даже в половозрелом возрасте.

В последние годы доказана также способность ω-3 ПНЖК выступать в качестве модуляторов восприятия различных видов боли [8, 10, 11] благодаря действию указанных выше механизмов, а также вследствие способности этих веществ изменять активность многочисленных ионных каналов и стимулировать выработку пептидов с опиоидэргической активностью [25], что в комплексе модулирует активность как ноцицептивной, так и антиноцицептивной системы.

Выявленные нами половые различия в характере влияния рыбьего жира на поведение самок и самцов, перенесшихпренатальный стресс, согласуются с опубликованными данными о различной выраженности эффектов ω-3 ПНЖК у экспериментальных животных разного пола в различных экспериментальных моделях [18, 19]. Эти половые различия могут быть обусловлены разным исходным содержанием ЭПК и ДГК в ткани мозга плодов-самок и самцов. Доказано, что у самок концентрация этих кислот в плазме крови выше, чем у самцов, из-за активации ферментов, участвующих в образовании этих кислот из предшественника — α-линоленовой кислоты [5]. Выявлен также различный характер экспрессии генов, зависимых от влияния ω-3 ПНЖК, в плаценте, окружающей плоды разного пола [22]. Кроме того, разные половые стериоиды по-разному влияют на многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, вызывая специфические изменения фенотипических свойств различных клеток, в том числе клеток ЦНС.

Половые различия ЧСС, САД, ДАД и СрАД у 3-месячных крыс, родившихся у самок контрольной группы, не выявлялись (табл. 2). Величины САД, ДАД и СрАД у самок и самцов, перенесших пренатальный стресс, были статистически значимо выше, чем у потомства контрольных животных. ЧСС у крыс, перенесших пренатальный стресс, статистически значимо не отличалась от зарегистрированной у потомства контрольных животных. Введение контрольным крысам рыбьего жира во время беременности не привело к статистически значимому изменению значений изучаемых показателей у их 3-месячного потомства обоих полов. При

Таблица 2
Влияние рыбьего жира, вводимого беременным крысам на фоне стресса, на величину АД и ЧСС их полновозрелого потомства;
данные представлены в виде *M, Me* и (15–85 %)

Показатель	"Контроль"		"Стресс"		"Контроль + рыбий жир"		"Стресс + рыбий жир"	
	♀ (n = 9)	♂ (n = 8)	♀ (n = 8)	♂ (n = 8)	♀ (n = 9)	♂ (n = 9)	♀ (n = 7)	♂ (n = 7)
ЧСС, мин ⁻¹	366,00; 360,00 (340,00; 396,00)	372,38; 355,00 (315,00; 453,00)	376,63; 385,00 (358,00; 391,00)	350,13; 345,50 (327,00; 376,00)	372,89; 362,00 (345,00; 396,00)	365,56; 364,00 (318,00; 405,00)	378,71; 380,00 (357,00; 390,00)	375,14; 366,00 (358,00; 396,00)
САД, мм рт. ст.	108,78; 108,00 (103,00; 113,00)	111,38; 112,00 (90,00; 128,00)	120,38; 120,50* (114,00; 125,00)	128,13; 126,00* (123,00; 130,00)	113,57; 114,00 (111,00; 115,00)	118,56; 120,00 (104,00; 128,00)	108,57; 112,00 (96,00; 117,00)	121,57; 119,00* (115,00; 125,00)
ДАД, мм рт. ст.	88,33; 86,00 (82,00; 97,00)	84,50; 82,00 (77,00; 97,00)	101,75; 101,00* (87,00; 116,00)	99,50; 98,50* (85,00; 115,00)	94,00; 98,00 (82,00; 99,00)	97,22; 101,00 (85,00; 109,00)	77,57; 69,00* (67,00; 94,00)	91,43; 90,00 (84,00; 99,00)
СрАД, мм рт. ст.	94,67; 93,00 (91,00; 102,00)	93,25; 92,00 (81,00; 107,00)	107,75; 108,50* (97,00; 117,00)	108,63; 108,00* (94,00; 123,00)	101,44; 103,00 (91,00; 108,00)	104,00; 105,00 (91,00; 114,00)	88,43; 92,00* (78,00; 101,00)	101,00; 99,00* (93,00; 112,00)

этом рыбий жир предупреждал повышение артериального давления как у потомства-самок, так и потомства-самцов, перенесших пренатальный стресс. Поскольку введение рыбьего жира не приводило к статистически значимому изменению ЧСС у потомства, можно предполагать, что предотвращение повышения давления у потомства, перенесшего пренатальный стресс, было обусловлено снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Установлено, что ω-3 ПНЖК, метаболизируясь *CYP1A*, способны превращаться в вещества, активирующие эндотелиоцитарную NO-синтазу, что проявляется восстановлением нарушенной эндотелийзависимой вазодилатации [2]. Помимо коррекции дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов ω-3 ПНЖК могут замедлять прогрессирование нефросклероза [14], что может быть обусловлено снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и восстановлением натрийуреза в этих условиях.

Таким образом, рыбий жир, содержащий ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, вводимый беременным крысам, ограничивал выраженность стресс-индуцированных расстройств у их полновозрелого потомства, что наглядно демонстрирует эффективность предложенного нутрицевтика для коррекции расстройств, обусловленных пренатальным стрессом. Можно полагать, что замедление прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы наряду с улучшением социальных взаимоотношений в популяции животных, перенесших стресс в пренатальном периоде, в условиях введения в организм их беременных матерей рыбьего жира, а также доказанная ранее способность ω-3

ПНЖК замедлять скорость укорочения теломер в лейкоцитах, выделенных из крови пациентов, страдающих ИБС [7], свидетельствует о возможности использования рыбьего жира для улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности у организмов, матери которых подвергались действию неблагоприятных факторов во время беременности.

Список использованной литературы

1. Буткевич И. П., Вершинина Е. А. Изменение характеристик тонической боли у пренатальнострессированных крысят // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2001. — 6. — С. 608–611.
2. Agbor L. N., Wiest E. F., Rothe M. et al. Role of CYP1A1 in modulating the vascular and blood pressure benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2014. — 351, № 3. — P. 688–698.
3. Barker D. J. P. In utero programming of chronic disease // Clin. Sci. — 1998. — 95. — P. 115–128.
4. Bazan N. G. The docosanoid neuroprotectin D1 induces homeostatic regulation of neuroinflammation and cell survival // Prostaglandins Leukot. Essent. FattyAcids. — 2013. — 88, № 1. — P. 127–129.
5. Childs C. E., Romeu-Nadal M., Burdge G. C., Calder P. C. Gender differences in the n-3 fatty acids content of tissues // Proc. Nutr. Soc. — 2008. — 67. — P. 19–27.
6. Entringera S., Epelb E. S., Kumstac R. et al. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood // PNAS. — 2011. — 108, № 33. — P. E513–E518.
7. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E. S. et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // JAMA. — 2010. — 303, № 3. — P. 250–257.
8. Freitas R. D., Costa K. M., Nicoletti N. F. et al. Omega-3 fatty acids are able to modulate the painful symptoms associated to cyclophosphamide-induced-hemorrhagic cystitis in mice // J. Nutr. Biochem. — 2016. — 27. — P. 219–232.
9. Gluckman P. D., Hanson M. A., Cooper C., Thornburg K. L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // N. Engl. J. Med. — 2008. — 359. — P. 61–73.
10. Heng L. J., Qi R., Yang R. H., Xu G. Z. Docosahexaenoic acid inhibits mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in diabetic rats by decreasing the excitability of DRG neurons // Exp. Neurol. — 2015. — 271. — P. 291–300.
11. Hill C. L., March L. M., Aitken D. et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — 75, № 1. — P. 23–29.
12. Hodgson D. M., Nakamura T., Walker A. K. Prophylactic role for complementary and alternative medicine in perinatal programming of adult health // Forsch Komplementmed. — 2007. — 14, № 2. — P. 92–101.
13. Iqbal M., Moisiadis V. G., Kostaki A., Matthews S. G. Transgenerational effects of prenatal synthetic glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal function // Endocrinology. — 2012. — 153, № 7. — P. 3295–3307.
14. Katakura M., Hashimoto M., Inoue T. Omega-3 fatty acids protect renal functions by increasing docosahexaenoic acid-derived metabolite levels in SHR.Cg-Lepr(cp)/NDmc rats, a metabolic syndrome model // Molecules. — 2014. — 19, № 3. — P. 3247–3263.
15. Kemse N. G., Kale A. A., Joshi S. R. A combined supplementation of omega-3 fatty acids and micronutrients (folic acid, vitamin B12) reduces oxidative stress

- markers in a rat model of pregnancy induced hypertension // PLoS One. — 2014. — 9, № 11. — Р. e111902.
16. Marchetto N. M., Glynn R. A., Ferry M. L. et al. Prenatal stress and newborn telomere length // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2016. — doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.177.
 17. Nathanielz P. W. Animal models that elucidate basic principles of the development origins of adult diseases // ILAR J. — 2006. — 47. — Р. 73–82.
 18. Nemeth M., Millesi E., Wagner K.-H., Wallner B. Sex-specific effects of diets high in unsaturated fatty acids on spatial learning and memory in guinea pigs // PLOS ONE. — 2015. — 10. — Р. 1–16.
 19. Patten A. R., Sickmann H. M., Dyer R. A. Omega-3 fatty acids can reverse the long-term deficits in hippocampal synaptic plasticity caused by prenatal alcohol exposure // Neurosci. Lett. — 2013. — 551. — Р. 7–11.
 20. Rogers L. K., Valentine C. J., Keim S. A. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood // Pharmacol. Res. — 2013. — 70, № 1. — Р. 13–19.
 21. Said N., Lakehayli S., Battas O. et al. Effects of prenatal stress on anxiety-like behavior and nociceptive response in rats // J. Integr. Neurosci. — 2015. — 14, № 2. — Р. 223–234.
 22. Sedlmeier E. M., Brunner S., Much D. et al. Human placental transcriptome shows sexually dimorphic gene expression and responsiveness to maternal dietary n-3 long chain polyunsaturated fatty acid intervention during pregnancy // BMC Genomics. — 2014. — 15. — Р. 941.
 23. Sun L., Gooding H. L., Brunton P. J. et al. Phospholipase D-mediated hypersensitivity at central synapses is associated with abnormal behaviours and pain sensitivity in rats exposed to prenatal stress // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2013. — 45, № 11. — Р. 2706–2712.
 24. Tyagi E., Zhuang Y., Agrawal R. et al. Interactive actions of Bdnf methylation and cell metabolism for building neural resilience under the influence of diet // Neurobiol. Dis. — 2015. — 73. — Р. 307–318.
 25. Wagner K., Vito S., Inceoglu B., Hammock B. D. The role of long chain fatty acids and their epoxide metabolites in nociceptive signaling // Prostaglandins Other Lipid. Mediat. — 2014. — 113–115. — Р. 2–12.
 26. Zeng Y., Brydges N. M., Wood E. R. et al. Prenatal glucocorticoid exposure in rats: programming effects on stress reactivity and cognition in adult offspring // Stress. — 2015. — 18, № 3. — Р. 353–361.

Поступила 4.02.2016

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ НУТРИЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РИБ'ЯЧОГО ЖИРУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НАСЛІДКІВ, ВИКЛИКАНИХ ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ

Л. Е. Беляєва, А. М. Федченко, І. В. Лігецька, К. Б. Галінська

УО "Вітебський державний ордена Дружби народів медичний
університет", 210023 Вітебськ, Республіка Білорусь

Введення риб'ячого жиру, що містить ω-3 поліненасичені жирні кислоти, шурам в умовах моделювання у них хронічного непередбачуваного стресу протягом вагітності з розрахунком 60 мг/(кг·добу) істотно знижує відсоток канібалізму

самками свого потомства протягом 10 діб після народження, а також сприяє зменшенню вираженості порушень поведінки їх 3-місячного потомства в тесті "відкрите поле", збільшує час нерухомого контакту їх хвоста з джерелом низко- і середнієінтенсивного теплового випромінювання та час перебування потомства на обертовому валику ротарода, причому більша ефективність риб'ячого жиру простежується у потомства-самок, але не у потомства-самців. Під впливом риб'ячого жиру, що вводиться в організм вагітних щурів, які піддавалися хронічному стресу, спостерігається статистично значуще зниження підвищеної артеріального тиску у потомства, яке зазнало впливу пренатального стресу. Розглядаються механізми протективної дії ω-3 поліненасичених жирних кислот, що містяться в риб'ячому жирі.

PATHOPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION FOR USING NUTRACEUTICALS BASED ON FISH OIL FOR PREVENTION OF OUTCOMES INDUCED BY PRENATAL STRESS

L. Eu. Beliaeva, A. N. Fedchenko, I. V. Lihetskaia, K. B. Halinskaia

EE "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", 210023 Vitebsk, Republic of Belarus

Administration of fish oil rich in ω-3 polyunsaturated fatty acids — 60 mg/(kg·day) — to pregnant rats with modelled chronic unpredictable stress significantly decreased maternal cannibalism level during first 10 days after delivery, promoted decrease of expressiveness of behavioral disorders of their 3-month offspring in the "open field" test, increased the time of motionless contact of offspring's tails with low-intensive and middle-intensive heat source and time of their location on the adjustable roller of rotarod, with more efficacy in female, rather than male offspring. Administration of fish oil to pregnant rats exposed to chronic stress resulted in a statistically significant decline of elevated blood pressure in prenatally stressed rats. The mechanisms of protective effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids are discussed.

Сведения об авторах

Кафедра патологической физиологии

Л. Е. Беляева — зав. кафедрой, к.м.н., доцент (lyudm.belyaeva2013@yandex.ru)

А. Н. Федченко — преподаватель кафедры, м.м.н.

И. В. Лигецкая — ассистент кафедры, м.б.н.

Е. Б. Галинская — студентка 3 курса лечебного факультета

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 25, № 1. — С. 80–86

УДК 577.121:604.6:633.34:[616.36+616.61]-091.8-092.9

Т. В. Горбач, Г. И. Губина-Вакулик, С. А. Денисенко

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,
61022 Харьков

ВЛИЯНИЕ ГЕННОМОДИФИЦИРОВАННОЙ СОИ В РАЦИОНЕ ПИТАНИЯ БЕЛЫХ КРЫС НА МЕТАБОЛИЗМ И ГИСТОЛОГИЮ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК У РОДИТЕЛЕЙ И ПОТОМКОВ

Изучено влияние длительного использования в рационе экспериментальных животных генномодифицированной сои на метаболические показатели и морфофункциональное состояние печени и почек у крыс-матерей и их потомков. Результаты исследования свидетельствуют о появлении повреждений печени и почек с исходом в ускоренное старение этих органов и организма в целом.

Ключевые слова: генномодифицированная соя, крысы, печень, почки, метаболизм, гистология.

В настоящее время вопрос о безопасности генномодифицированных (ГМ) продуктов остается открытым и приобретает все большую актуальность. В научной литературе имеются данные как о безопасности употребления продуктов, содержащих ГМО (генномодифицированные организмы), так и о возможных негативных последствиях. Так, в работах китайских исследователей показано, что кормление лабораторных мышей ГМ-свининой, богатой на омега-3 полиненасыщенные кислоты, не оказалось существенного влияния на биохимические показатели крови, распределение *T*-клеток, иммуноглобулинов и количества бактерий в кишечнике и фекалиях [5]. Аналогичный вывод был сделан при постановке эксперимента на трех поколениях крыс *Sprague-Dawley*, которые получали корм, на 70 % состоящий из рисовой муки, полученной из трансгенной линии риса, обогащенной амилозой и резистентным крахмалом [6]. При этом, по словам авторов, наблюдались некоторые статистически значимые различия по сравнению с крысами, получавшими изогенную рисовую диету или обычную стандартную диету, но авторы посчитали эти различия случайными.

В других исследованиях показано, что при длительном употреблении ГМ-кукурузы у крыс изменяется гормональный фон, в 2 раза чаще разви-

вается рак, тяжелые нефропатии [5]. Учитывая наблюдаемое расширение списка ГМО, активное продвижение ГМ-продуктов на полки магазинов, необходимо продолжить экспериментальные исследования последствий использования ГМ-продуктов в рационе питания современного человека, исходя из гипотетической вероятности развития ускоренного старения.

Цель работы — оценить влияние генномодифицированной сои в рационе питания экспериментальных животных (родителей и потомков) на метаболические процессы и гистологическую картину печени и почек, трактуя результаты с точки зрения геронтологии.

Материал и методы. Эксперимент проведен на половозрелых крысах-самках в возрасте 3 мес, распределенных на 3 группы (по 6 особей в каждой). 1 — интактные находились на стандартном рационе вивария (группа Инт), 2 — группа Эксп. Соя, рацион которых содержал неомодифицированную сою сорта "Рядова" в количестве, покрывающем 50 % потребности в белках; 3 — группа ГМ-сои, в рацион которых в аналогичном соотношении входила генномодифицированная соя (сорт "*Roundup Ready*" линии 40-3-2, которая содержала трансгены *cp4epsps* и регуляторные элементы — промотор *E35S* и терминатор *NOS*).

Через 2 мес после начала эксперимента к самкам подсадили самцов, получили потомство. После перехода на самостоятельное питание крысята имели такой же рацион, как и их матери. То есть были сформированы такие же группы животных-потомков: гр. Инт — 20 крысят, Эксп.Соя — 19 крысят, группа ГМ-сои — 25 крысят.

Крысы-самки употребляли специфический пищевой рацион в течение 6 мес и были выведены из эксперимента путем декапитации под легким эфирным наркозом в возрасте 9 мес. Животных-потомков выводили из эксперимента путем декапитации в возрасте 3 мес, то есть у этих животных внутриутробное развитие и период материнского вскармливания протекали на фоне употребления крысой-матерью специфического рациона, затем в течение двух мес для самостоятельного питания использовали тот же специфический рацион.

Постановка эксперимента проведена согласно требованиям, предъявляемым к экспериментам на животных (Страсбург, 1985, Украина, 2001).

Для биохимических исследований использовали сыворотку крови и гомогенат тканей. В сыворотке крови определяли активность сорбигидрогеназы спектрофотометрическим методом [2] и активность трансамидиназы спектрофотометрически по цветной реакции Саккагуй [1]. Разделение белков и определение молекулярной массы проводили методом электрофореза [3]. Содержание АТФ и гликогена в гомогенатах ткани определяли спектрофотометрическими методами [3]. Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования, активность НАД-изоцитратдегидрогеназы митохондрий определяли спектрофотометрическим методом [3]. Активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего белка, липидов в гомогенатах печени и почек определяли с помощью наборов реагентов фирмы "Филисит Диагностика" (Днепропетровск, Украина). Альдо-

лазную активность определяли с помощью наборов реактивов фирмы "Ольвекс" (РФ).

Для морфологического исследования печень и почки обрабатывали по обычной методике: фиксация в 10 % растворе формалина, спиртовая проводка, заливка в парафин и изготовление срезов. Использовали окраски срезов гематоксилином-эозином и галлоцианином по Эйнарсону (суммарные нуклеиновые кислоты). Полученные гистологические препараты изучали с помощью микроскопа "Axistar-plus" (Zeiss, Германия) с последующей морфометрией на компьютерных изображениях микропрепаратах по программе "ВидеоТесТ" (С-Пб., РФ).

Статистический анализ проведен методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изучение биохимических показателей в сравниваемых группах позволило выявить следующие закономерности. Так, использование в рационе питания экспериментальных животных немодифицированной сои не привело к изменению значений изучаемых показателей метаболизма в печени и почках (табл. 1, 2).

Таблица 1

**Биохимические показатели в гомогенатах печени 9-месячных крыс-самок
в условиях разных рационов питания, $M \pm m$**

Группа	Общий белок, мг/г ткани	Общие липиды, мг/г ткани	Гликоген, мг/г ткани	АсАТ, ммоль/ (мин·г белка)	АлАТ, ммоль/ (мин·г белка)	ЩФ ммоль/ (с·г белка)
Инт.	237,65 ± 19,08	65,66 ± 5,42	82,12 ± 4,41	12,24 ± 1,05	45,23 ± 2,13	1,38 ± 0,09
Эксп.	215,23 ± 16,73	61,05 ± 3,47	86,49 ± 5,79	11,48 ± 1,06	43,72 ± 3,11	1,29 ± 0,07
Соя	187,39 ± 15,16*	78,39 ± 4,68**	74,68 ± 5,45	15,59 ± 1,34**	51,25 ± 2,64**	2,43 ± 0,16**

Примечания (здесь и в табл. 2–4): * — $P < 0,05$ по сравнению с группой Инт., ** — $P < 0,05$ по сравнению с группой Эксп. Сои.

Таблица 2

**Биохимические показатели в гомогенатах почек 9-месячных крыс-самок
в условиях разных рационов питания, $M \pm m$**

Группа	Общий белок, мг/г ткани	АсАТ, ммоль/ (мин·г белка)	АлАТ, ммоль/ (мин·г белка)	Изоцитрат- дегидрогеназа, мкмоль/ (мин·г белка)	Альдолаза, мкмоль/ (мин·г белка)	АТФ, мкмоль/ г ткани
Инт.	153,28 ± 11,22	2,32 ± 0,16	3,09 ± 0,27	34,68 ± 2,27	4,28 ± 0,41	1,43 ± 0,17
Эксп.	140,0 ± 10,25	2,09 ± 0,13	2,92 ± 0,14	35,48 ± 2,66	3,97 ± 0,24	1,34 ± 0,22
Соя	132,11 ± 8,43*	3,04 ± 0,29**	3,37 ± 0,21	30,25 ± 2,37	6,33 ± 0,42**	0,82 ± 0,04*

У 9-месячных самок группы ГМ-сои в гомогенатах печени отмечается тенденция снижения содержания гликогена, достоверное снижение содержания общего белка, достоверное увеличение содержания общих липидов, а также активности аминотрансфераз и ЩФ (см. табл. 1). Активация аминотрансфераз свидетельствует о повышенном катаболизме белков, что вероятно, является причиной снижения содержания белка в гомогенатах печени.

О нарушении морфофункционального состояния печени свидетельствует также достоверное увеличение активности сорбитолдегидрогеназы в крови, которая является органоспецифическим ферментом печеночной ткани, попадающим в кровь при разрушении гепатоцитов: группа Инт — $(1,34 \pm 0,07)$ нмоль/(с·л), группа Эксп. Соя — $(1,49 \pm 0,11)$ нмоль/(с·л), ($P > 0,05$); группа ГМ-соя — $(3,28 \pm 0,16)$ нмоль/(с·л) ($P < 0,05$).

Изучение фракционного состава белков сыворотки крови путем разделения белков по молекулярным массам в SDS-ПААГЕ в системе Лемли показало достоверное (в 20 раз) увеличение содержания низкомолекулярных белков (с молекулярной массой 15709 Да и 11064 Да) у 9-месячных животных группы ГМ-соя, что также подтверждает высокий уровень катаболизма белков.

При исследовании почечной ткани выявлено, что в митохондриях клеток у 9-месячных самок группы ГМ-соя установлено снижение активности изоцитратдегидрогеназы при увеличении активности альдолазы (см. табл. 2), что может свидетельствовать о снижении аэробных процессов окисления и увеличении роли гликолиза в энергообеспечении ткани. Такие изменения могут быть связаны с дисфункцией митохондрий. Концентрация АТФ в гомогенатах ткани почек снижена, что, по-видимому, связано с нарушением синтеза АТФ в митохондриях.

В гомогенатах почек также повышена активность АсАТ (достоверно) и АлАТ (недостоверно), снижено содержание белка, что свидетельствует о повышенном катаболизме белков. Подтверждением активации деструктивных процессов в почечной ткани является увеличение активности трансамидиназы в сыворотке крови; поскольку этот фермент является органоспецифичным для почечной ткани, появление его в крови свидетельствует о разрушении нефроцитов. Активность трансамидиназы в сыворотке крови в группе Инт. — 0 в Эксп. Соя — $(1,64 \pm 0,12)$ ммоль/(с·л), в группе ГМ-соя — $(18,64 \pm 1,22)$ ммоль/(с·л).

Данные биохимических исследований о процессах разрушения в паренхиме почек и печени при наличии в рационе животных ГМ сои подтверждены морфологически.

У крыс-матерей группы ГМ-соя, в отличие от Эксп. Соя и группы Инт. в печени обнаружено формирование объемного макрофагально-лимфоцитарного инфильтрата вокруг триад и склероза этих участков. В средней части трабекул появляются небольшие очаги цитолиза, включающие в себя 1-2-3 гепатоцита; однако миграция лейкоцитов к таким очажкам отсутствует, поэтому мы полагаем, что их появление — это результат форсированного апоптоза. Цитоплазма гепатоцитов вакуолизирована, содержание РНК снижено, т. к. оптическая плотность цитоплазмы при окраске галлоцианинхромовыми квасцами по Эйнарсону достоверно меньше, чем в группе Инт. То есть гистологическая картина печени соответствует хроническому персистирующему гепатиту.

В почках животных группы ГМ-соя, в отличие от крыс других групп, резко увеличено количество редуцированных и склерозированных клубочков, а остальные клубочки компенсаторно гипертрофированы с макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией расширенного

мезангиума. Юкстагломерулярный аппарат почек гиперплазирован, эпителий канальцев дистрофизирован, частично дескарирован, в цитоплазме нефроцитов уменьшено содержание РНК, т. к. оптическая плотность цитоплазмы нефроцитов при окраске галоцианинхромовыми квасцами по Эйнарсону достоверно меньше, чем в группе Инт. Стroma почек существенно склерозирована с небольшой макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией. То есть и в почках наблюдается гистологическая картина ускоренного разрушения паренхимы и развития склероза, соответствующая хроническому мезангимально-пролиферативному гломерулонефриту и тубуло-интерстициальному нефриту.

Биохимические изменения, выявленные в тканях печени, почек и в сыворотке крови у крыс-самок, употреблявших ГМ-сою в течение 6 месяцев, обнаруживаются и у потомков. Причем у потомков эти изменения развились уже в возрасте 3 месяцев (табл. 3, 4), то есть гораздо раньше, чем у крыс-матерей.

Таблица 3

Биохимические показатели в гомогенатах печени 3-месячных крыс-потомков в условиях разных рационов питания, $M \pm m$

Группа	Белок, мг/г ткани	Липиды, мг/г ткани	АсАТ, ммоль/ (мин·г белка)	АлАТ, ммоль/ (мин·г белка)	ЩФ, ммоль/ (с·г белка)
Инт.	211,44 ± 18,31	72,43 ± 5,17	15,48 ± 1,22	53,18 ± 3,14	1,79 ± 0,16
Эксп. Соя	198,33 ± 16,05	68,34 ± 6,0	17,06 ± 1,43	55,24 ± 4,08	1,66 ± 0,14
Группа ГМ-соя	170,22 ± 15,0*	84,11 ± 6,07**	22,16 ± 1,72**	68,45 ± 4,22**	1,83 ± 0,17

Таблица 4

Биохимические показатели в гомогенатах почек 3-месячных крыс-потомков в условиях разных рационов питания, $M \pm m$

Группа	Белок, мг/г ткани	АсАТ, ммоль/ (мин·г белка)	АлАТ, ммоль/ (мин·г белка)	АТФ, мкмоль/г ткани
Инт.	145,23 ± 10,21	2,75 ± 0,22	6,41 ± 0,47	1,32 ± 0,11
Эксп. Соя	139,55 ± 12,11	3,02 ± 0,29	5,97 ± 0,52	1,24 ± 0,12
Группа ГМ-соя	120,06 ± 14,38	2,51 ± 0,14	8,0 ± 0,44**	0,79 ± 0,05**

В гомогенатах печени у них обнаружено снижение содержания белка, повышение содержания липидов, повышение активности АлАТ и АсАТ. В гомогенатах почек животных-потомков также выявлено сниженное содержание белка, повышение активности АлАТ, уменьшение содержания АТФ. При морфологическом исследовании печени и почек потомков оказалось, что в Эксп. Соя гистологическая картина не отличается от группы Инт.

В группе ГМ-соя трабекулярность печеночной ткани сохранена. Заметное количество гепатоцитов имеют темные, гиперхромные ядра — кариопикнотические. Отмечается большое количество двуядерных и полиплоидных гепатоцитов, что имеет компенсаторное значение. Обнаружены многочисленные локусы цитолизиса, что привело к формированию внутридольковых маленьких очагов воспаления. В эндотелиальной выстилке

синусоид отмечается увеличение количества эндотелиоцитов и клеток Купфера. Склероз имеет не только перипортальный характер, но и формируется и вокруг центральных вен долек, а также во II зоне ацинусов. В целом морфологическая картина печени крыс-потомков группы ГМ-сои может быть оценена как хронический активный гепатит.

В почках у животных-потомков группы ГМ-сои обнаружены признаки внутриутробной гиперплазии клубочков и приобретенного хронического мезангимального гломерулонефрита во всех функционирующих клубочках. Существенная часть клубочков редуцированы, склерозированы, а юкстагломерулярный аппарат в клубочках на границе с мозговым веществом гиперплазирован, как и у крыс-матерей. Канальцевый эпителий значительно поврежден. Строма склерозирована и инфильтрирована макрофагами, лимфоцитами, много активных фибробластов, что позволяет диагностировать и интерстициальный нефрит.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о значительном влиянии ГМ сои на метаболические показатели у крыс (родителей и потомков) при длительном кормлении этим продуктом. Повышение катаболизма белков в тканях печени и почек, сопровождающееся низкоэнергетическими сдвигами в адениловой системе, свидетельствует об ускоренном старении организма.

Полностью совпадает с этим выводом результат морфологического исследования печени и почек. В обоих органах наблюдается повреждение паренхимы, хронический воспалительный процесс и склероз, что также можно расценить как путь ускоренного старения.

Возможно, обнаруженные нами изменения в морффункциональном состоянии печени и почек связаны с длительным поступлением в организм гербицида раундапа, в небольших количествах содержащегося в сое. Фирмы-экспортеры ГМ-сои утверждают, что в продукте отсутствуют гербициды. При очень небольшом содержании гербицида в сое при кратковременном кормлении у животных не выявляются метаболические нарушения. Однако длительное применение продукта привело к кумулятивному эффекту и проявлению метаболических нарушений.

Можно предположить и другой механизм патогенеза повреждения почек и печени — наличие в ГМ-сое, в отличие от немодифицированной сои, новых белков, плохо подвергающихся гидролизу в ЖКТ. В этом случае активируются процессы гниения в кишечнике, что приводит к увеличению концентрации токсинов эндогенного происхождения. О наличии хронической интоксикации свидетельствует активация катаболизма белков и повышение содержания средне- и низкомолекулярных белков в сыворотке крови.

Список использованной литературы

1. Визначення активності трансамідіназ в сироватці крові уніфікованим методом // Клінічна біохімія / за ред. проф. О. П. Тимошенко. — К.: Професіонал, 2005. — С. 261–263.
2. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

3. *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — 256 с.
4. Seralini G. E., Claire E., Mesnag R. et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize // Food Chem Toxicol. — 2012. — 50, Issue 11. — P. 4221–4231.
5. Tang M., Qian L., Jiang S. et al. Functional and safety evaluation of transgenic pork rich in omega-3 fatty acids // Transgenic Res.— 2014. — 23, № 4. — P. 557–571.
6. Zhou X. H., Dong Y., Zhao Y. S. et al. A three generation reproduction study with Sprague-Dawley rats consuming high-amylase transgenic rice // Food Chem Toxicol. — 2014. — 74. — P. 20–27.

Поступила 15.02.2016

ВПЛИВ ГЕННОМОДИФІКОВАНОЇ СОЇ У РАЦІОНІ ХАРЧУВАННЯ БІЛІХ ЩУРІВ НА МЕТАБОЛІЗМ ТА ГІСТОЛОГІЮ ПЕЧІНКИ І НИРОК У БАТЬКІВ І НАЩАДКІВ

Т. В. Горбач, Г. I. Губіна-Вакулик, С. А. Денисенко

Харківський національний медичний університет
МОЗ України, 61022 Харків

Вивчено вплив тривалого використання в раціоні експериментальних тварин генномодифікованої сої на метаболічні показники та морфофункціональний стан печінки і нирок у шурів-матерів та їх нащадків. Результати дослідження свідчать про появу пошкоджень печінки і нирок з виходом в прискорене старіння цих органів і організму в цілому.

INFLUENCE OF GENETICALLY MODIFIED SOY IN EXPERIMENTAL ANIMALS DIET ON THE METABOLISM AND HISTOLOGY OF LIVER AND KIDNEYS

T. V. Gorbach, G. I. Gybina-Vakulyck, S. A. Denisenko

Kharkov National Medical University Ministry of Health Ukraine,
61022 Kharkov

Effects of the long-term use of the genetically modified soybeans in the experimental rats (mothers and their descendants) on the metabolic parameters and morpho-functional state of the liver and kidneys have been studied. The findings revealed the appearance of damages in the liver and kidneys followed by an accelerated aging of these organs and organism as a whole.

Сведения об авторах

Г. И. Губина-Вакулик — профессор кафедры патологической анатомии, д.м.н.

Кафедра биологической химии

Т. В. Горбач — доцент кафедры, к.б.н.

С. А. Денисенко — доцент кафедры, к.б.н. (SV.A.Deni@rambler.ru)

Д. А. Толстун

Государственное учреждение "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У МЫШЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

В круглосуточных наблюдениях за 12 взрослыми (8–10 мес) и 12 старыми (20–22 мес) самками мышей линии *FVB_{cg}* изучены циркадные ритмы (ЦР) основных параметров энергетического гомеостаза: энергетического баланса (ЭБ), потребления пищи (ПП) и воды (ПВ), скорости потребления кислорода (V_{O_2}) и выделения углекислого газа (V_{CO_2}), спонтанной двигательной активности (СДА). ЭБ, который определяли, как разницу между полученными и потраченными калориями, был положительным к полуночи (21–24 ч) и отрицательным в утренние часы (6–9 ч). ЦР ЭБ и его составляющие характеризуются одновременным повышением значений показателей расхода и особенно прихода энергии сразу после наступления темноты. Более 3/4 потребленной пищи соответствовало периоду между 18–24 ч, когда ПП превосходило среднесуточный уровень в 3–4 раза, прирост V_{O_2} и V_{CO_2} при этом не превышал 30–50 %. Из-за таких непропорциональных сдвигов прихода и расхода энергии ЭБ проявлял положительную корреляцию, как с ПП ($P < 0,001$) и ПВ ($P < 0,001$), так и с изученными переменными расхода энергии (V_{O_2} , V_{CO_2} и СДА) у взрослых и старых мышей. Однако у старых мышей пик ЭБ приходился на более позднее время, что соответствует небольшой задержке ЦР пищевого поведения и двигательной активности старых животных.

Ключевые слова: старение, циркадный ритм, энергетический баланс, потребление пищи, V_{O_2} и V_{CO_2} , двигательная активность.

Известно, что уровень метаболизма является одним из наиболее информативных количественных параметров, который в той или иной степени полноты характеризует практически все аспекты функционирования организма, включая особенности его жизнеспособности, старения, развития метаболических нарушений, сопровождающей патологии и др. [1, 4, 5]. В свою очередь, уровень метаболизма определяется состоянием энерге-

тического гомеостата, который представляет собой совокупность структур, обеспечивающих равенство между приходом и расходом энергии, необходимой для метаболических процессов и выполнения внешней работы [2]. В лабораторных условиях содержания животных доля энергии, затрачиваемой для выполнения внешней работы, невелика, и обычно ею можно пренебречь или заменить оценкой двигательной активности. Поэтому в первом приближении энергетический баланс (ЭБ) определяется как разница между энергией потребляемой пищи (ПП) и энергией, выделяемой в ходе окислительных процессов. При положительном ЭБ избыточная часть энергии откладывается в виде жировых запасов, а при отрицательном — напротив, недостающая часть энергии восполняется за счет распада жиров. Таким образом, для оценки энергетического гомеостазиса достаточно проследить за круглосуточными (циркадными) изменениями ПП, скорости потребления кислорода (V_{O_2}) и массы тела, что и явилось основной задачей настоящей работы.

Циркадные ритмы (ЦР) являются едва ли не самым древним механизмом адаптации к циклически изменяющимся условиям окружающей среды, в том числе вызванными изменениями доступности пищи. Такие ритмы свойственны представителям всех таксономических групп независимо от траектории их эволюционного развития — от одноклеточных до человека [24]. Режим осцилляции ЦР млекопитающих поддерживается регуляторными сетями, тесно связанными с помощью многочисленных положительных и отрицательных обратных связей с главными внутренними часами (*master circadian clock*), которые расположены в супрахиазматических ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. Необходимость существования таких часов продиктована тем, что ЦР работают не только на уровне целостного организма и гомеостатических систем, но и отдельных органов и клеток, что, кстати, подтверждается сохранностью ЦР в культурах клеток [3, 10]. Наличие множества циркадных часов различной локализации и субординации создает угрозу их диссонанса, для предотвращения чего СХЯ посыпают регулярные нейрогуморальные сигналы координации [14]. При этом главные часы сами нуждаются в постоянной корректировке, соглашаясь с астрономическим временем, что, очевидно, осуществляется в основном с помощью нервной импульсации, идущей из клеток ретины глаз в гипоталамус через ретиносупрахиазматический тракт [6, 9, 17]. Следующий по важности канал коррекции ЦР, по-видимому, имеет более прямое отношение к синхронизации обменных процессов и осуществляется с помощью сигналов, идущих от желудочно-кишечного тракта [13]. Следовательно, в энергетическом гомеостате сочетаются функции одновременно объекта регуляции и механизма коррекции главных циркадных часов [20].

Как это ни парадоксально, молекулярно-генетические основы столь распространенного феномена были открыты лишь сравнительно недавно. В 1971 г. это было сделано на дрозофилах, мутантных по гену *Period*, у которых были нарушены ритмы вылупления и локомоторной активности [7]. Понадобилось более 20 лет, чтобы существование аналогичного механизма было установлено у мышей, мутантных по гену

Clock и также отличавшихся нарушенным ритмом двигательной активности [21]. К настоящему времени открыты более десяти ключевых генов ЦР, среди которых наиболее известными и функционально важными считаются *Bmal1*, *Clock*, *Period1*, *Period2* *Period3*, *Cry1*, *Cry2*, *Dec1*, *Dec2*, *ROR α* , *Timeless*, *CK1 δ* , *CK1 ϵ* и др. Их объединяет то, что все они кодируют эволюционно высококонсервативные транскрипционные факторы, которые содержат домены типа *HLH* (*helix-loop-helix*), с помощью которых они связываются с энхансерными сайтами регуляторных последовательностей ДНК и изменяют экспрессию большой группы нижестоящих генов [23]. Очевидно, для большей надежности регуляции большинство белков ключевых генов ЦР активны только в состоянии гетеродимеров, поэтому они дополнительно имеют *PAS*-домены, необходимые для димеризации [18, 19]. Положительные связи ЦР СХЯ с периферийными структурами осуществляются в основном с помощью белков *BALM1*, *Clock*, *NPAS2* и их гетеродимеров. Отрицательные же обратные связи находятся под преимущественным контролем белков *Per* и *Cyr*, гетеродимеры которых транспортируются в ядро и ингибируют активирующий эффект гетеродимеров *BALM1/Clock* и *BALM1/NPAS2*, тем самым подавляя экспрессию большой группы генов, включая транскрипцию собственных генов. Все мРНК и белки ключевых генов ЦР подвергаются интенсивным посттранскрипционным и посттрансляционным модификациям, которые, очевидно, расширяют специфичность и диапазон регуляции. Продукты транскрипции ключевых генов ЦР транспортируются из супрахиазматических ядер и накапливаются практически во всех периферических органах, обычно опережая пик работы подчиненных периферических генов на 3–9 часов [6, 8, 11, 22].

С практической точки зрения важно то, что системы, обеспечивающие суточные осцилляции, генетически запрограммированы и одновременно поддаются фармакологической и средовой коррекции вплоть до полной смены фазы [15]. У дрозофил, например, ЦР развития сохраняется даже после 700 поколений размножения в постоянной темноте или свете, а также при других аномальных режимах светового дня, в частности с циклами 20 ч и 28 ч [12]. Фармакологическое же вмешательство в ЦР, например с помощью мелатонина, становится распространенным явлением и считается оправданным не только при соответствующих заболеваниях, но и при ставших рутинными трансмеридианых полетах. Кстати, гибкость ЦР подтверждается тем, что спустя несколько суток после смены часового пояса ЦР в большинстве случаев успевают перестроиться и приспособиться к новым условиям [16, 25].

Несмотря на важность проблемы, суточные изменения энергетического гомеостаза при старении до сих пор остаются недостаточно исследованными, что и определило цель настоящей работы — изучить ЦР ЭБ у лабораторных мышей разного возраста.

Материал и методы. Исследования проведены на 12 взрослых (8–10 мес) и 12 старых (20–22 мес) самках мышей линии *FVBcg*. Подопытные животные содержались в виварии ГУ "Институт геронтологии им.

Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины" при естественном режиме освещения и неограниченном доступе к воде и пище (комбикорм для лабораторных животных). ЦР оценивали с помощью круглосуточного определения исследуемых параметров. Пробы брали через каждые три часа (в 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 21 часов) в течение 3 суток подряд. Освещенность комнаты, в которой содержались животные, составляла 300–400 люкс в дневное время и 1–5 люкс в ночное время. По понятным причинам все экспериментальные манипуляции проводились при возможно низком уровне шума.

ЦР газообмена оценивали по скорости потребления кислорода (V_{O_2}) и продукции углекислого газа (V_{CO_2}). Клетки с мышами находились в пластиковых емкостях объемом 23 л. С периодичностью 3 часа емкости плотно закрывались крышками на 45 минут. Через каждые 15 минут из них брали пробы воздуха (50–60 мл) для определения содержания O_2 и CO_2 с помощью газоанализатора фирмы *Gerb.Minnhardt* (Нидерланды). V_{O_2} и V_{CO_2} выражали в мл из расчета на 1 грамм массы тела за 1 час ($\text{мл}\cdot\text{ч}^{-1}\cdot\text{г}^{-1}$).

Одновременно с замерами газообмена определяли общее количество ПП и потребленной воды (ПВ) с помощью взвешивания соответствующих съемных емкостей на электронных весах (точность 0,1 г). ПП и ПВ выражали в % массы тела из расчета на 1 ч. При этом фиксировалось также число спящих и активно двигающихся животных для оценки спонтанной двигательной активности (СДА, в % общего числа мышей).

ЭБ вычисляли по разнице калорий, поступивших с пищей и израсходованных в ходе окислительных процессов, согласно формуле

$$\text{ЭБ} = (k_1 \cdot m_k - k_2 \cdot V_{O_2}) / m_t \cdot t,$$

где m_k — масса съеденного комбикорма (г), V_{O_2} — скорость потребления кислорода ($\text{мл}\cdot\text{г}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$), k_1 — калорийность пищи (согласно сертификату качества, 3220 кал/г); k_2 — калорический эквивалент кислорода (4,92 кал/мл O_2); m_t — масса тела мышей (г), t — промежуток между замерами (ч).

Статистическую значимость влияния факторов ЦР оценивали с помощью дисперсионного анализа (*ANOVA*) с указанием границ 95 % достоверности, что позволяет при необходимости визуально легко оценить различия между любыми двумя точками. Степень коррелятивности между изучаемыми переменными оценивали с помощью параметрического (Пирсона) и непараметрического (Спирмана) коэффициентов корреляции. Так как статистические выводы, следующие из таких оценок, были практически идентичными, то в работе представлены данные только параметрического анализа.

Результаты и их обсуждение. Среднее значение и стандартное отклонение ($x \pm SD$) основных физиологических показателей и поведенческих переменных у взрослых и старых самок линии *FVB* в течение 24 ч указаны в таблице.

**Значения основных физиологических показателей и поведенческих переменных
у взрослых и старых самок линии FVBcg, $M \pm m$**

Показатель	Взрослые	Старые
Масса тела, г	$19,5 \pm 3,8$	$23,3 \pm 4,9$
Бодрствующие, %	$27,1 \pm 17,1$	$30,4 \pm 16,7$
СДА, %	$15,0 \pm 13,1$	$16,9 \pm 18,5$
Потребление пищи, %	$0,72 \pm 0,46$	$0,70 \pm 0,38$
Потребление воды, %	$0,70 \pm 0,41$	$0,70 \pm 0,38$
V_{O_2} , мл·ч ⁻¹ ·г ⁻¹	$4,5 \pm 1,2$	$4,4 \pm 1,0$
V_{CO_2} , мл·ч ⁻¹ ·г ⁻¹	$3,9 \pm 1,0$	$3,7 \pm 0,9$

Как видно из таблицы, по основным морфо-физиологическим, а также поведенческим параметрам взрослые и старые животные имеют достаточно схожие характеристики, а основное отличие, являющееся возрастным, состоит в большей массе тела у старых мышей.

При анализе скорости газообмена установлено, что она у мышей подвергается существенным суточным изменениям (рис. 1).

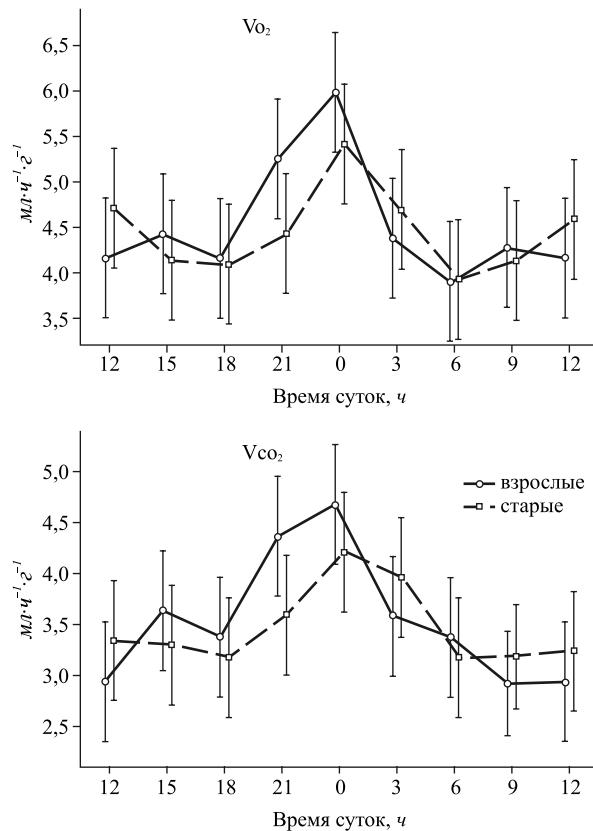


Рис. 1. Суточные изменения V_{O_2} и V_{CO_2} у мышей разного возраста.

При этом максимальное значение (акрофаза) V_{O_2} и V_{CO_2} наступает в полночь. Это представляется закономерным, учитывая то, что мыши относятся к животным с ночным образом активной жизни. Что касается периода минимальных значений (диафазы), то она не была отчетливо обозначена. Диафаза газообмена у мышей, скорее, соответствовала светлой части дня в целом (9–18 часов). При этом отношения максимальных и минимальных величин достигали 208 % для V_{O_2} и 167 % для V_{CO_2} . В обоих случаях различия между акрофазой и диафазой были статистически значимы ($P < 0,008$ для V_{O_2} и $P < 0,004$ для V_{CO_2}). Анализ влияния циркадных факторов в целом на уровень газообмена с помощью дисперсионного анализа (*ANOVA*) также указывает на примерно одинаковый по силе и высокодостоверный эффект циркадных факторов ($F_u = 9,4$; $P < 0,001$ и $F_w = 5,2$; $P < 0,001$ для V_{O_2} и V_{CO_2} , соответственно) (см. рис. 1).

В противоположность этому возрастные факторы или факторы, ассоциированные с возрастом и ЦР, для V_{O_2} ($F_v = 0,2$; $P > 0,7$ и $F_{wv} = 0,9$; $P > 0,5$) или V_{CO_2} ($F_v = 0,3$; $P > 0,6$ и $F_{wv} = 1,0$; $P > 0,4$) были далеки от статистически достоверных. Амплитуда ЦР V_{O_2} и V_{CO_2} очень близка и существенно не отличалась ($P > 0,6$) ни у взрослых, ни у старых мышей (см. рис. 1).

ПП и ПВ у мышей имели практически идентичную и аналогичную с газообменом суточную динамику с той лишь разницей, что акрофаза наступала несколько раньше (рис. 2).

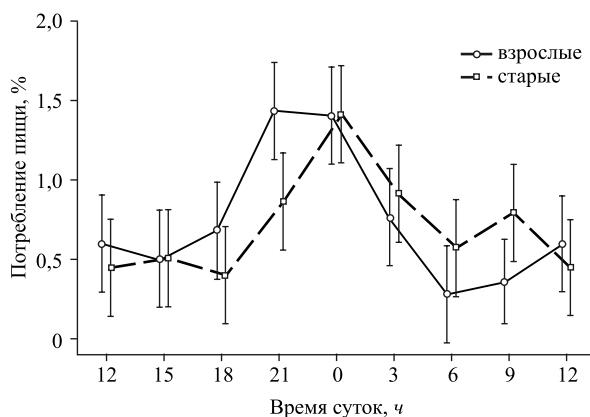


Рис. 2. Суточные изменения ПП у мышей разного возраста.

Так, для ПП отмечены высокодостоверные циркадные факторы ($F_u = 10,4$; $P < 0,001$). Эффект возрастного фактора ($F_v = 0,2$; $P > 0,7$) или комбинированное действие факторов возраста и ЦР были недостоверными ($F_{wv} = 2,1$; $P < 0,06$).

Судя по результатам дисперсионного анализа, циркадные изменения ПП и ПВ высокодостоверны (соответственно, $P < 0,001$ и $P < 0,005$) у обеих групп животных. Здесь обращает на себя внимание то, что в отличие от V_{O_2} и V_{CO_2} , акрофаза и диафаза поступления пищи и воды

отчетливо обозначены. Максимум ПП и ПВ соответствует периоду сразу после наступления темноты (21–24 ч), а минимум — после наступления светлой части дня (6–9 ч). Для ПП и ПВ характерны более существенные отличия между акрофазой и диафазой, чем это было для газообмена. Так, отношение максимальных и минимальных значений доходило до 540 % для ПП ($P < 0,002$) и 480 % для ПВ ($P < 0,01$) у взрослых животных. Уместно подчеркнуть, что примерно с ПП приходится в относительно короткий период между 18–24 ч. В это время ПП превосходит среднесуточный уровень в 3–4 раза (см. рис. 2). Характерно это как для взрослых, так и для старых животных. Усиление расхода энергии, косвенно определяемое по потреблению O_2 и продукции CO_2 , при этом не превосходит 50 % (см. рис. 1).

Данные о суточных изменениях ЭБ, который определяли по разности прихода (ПП) и расхода энергии (V_{O_2}), представлены на рис. 3.

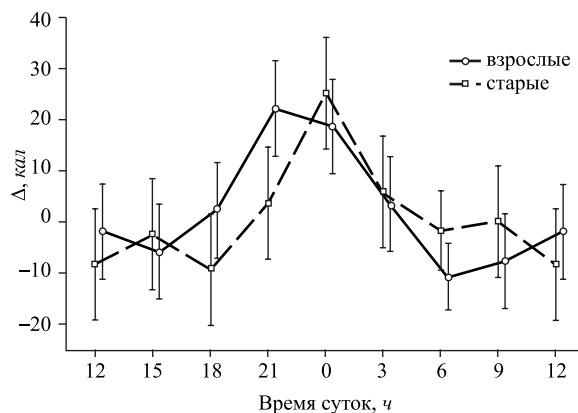


Рис. 3. Суточные изменения ЭБ у мышей разного возраста.

Из приведенного графика следует, что суточный ритм ЭБ выражается в чередовании периодов положительного и отрицательного баланса ($P < 0,001$). Максимум ЭБ приходится у взрослых животных к 21 часам, а минимум — к 6 часам утра. У старых животных пик ЭБ наступает к 0 часов, а минимум — ровно к 12 часам дня. Достоверный положительный баланс (ЭБ > 0) наблюдается только в период 21–24 ч, а достоверно отрицательный баланс (ЭБ < 0) — в 6–9 ч утра. В остальные часы суток приход и расход энергии достоверно не различаются.

В течение исследуемого периода среднесуточный ЭБ был положительным и соответствовал 37,7 кал·г⁻¹·сут⁻¹ у взрослых мышей. Допуская, что вся избыточная энергия была использована для отложения жира, калорийность которого составляет 9 ккал/г, масса тела мышей должна была расти со скоростью 0,42 % за сутки. Данные прироста массы тела, полученные в результате реальных взвешиваний, указывали на несколько большие значения (0,51 %/сут), что, впрочем, находится в пределах допустимых ошибок измерений.

Данные о ЦР СДА приведены на рис. 4.

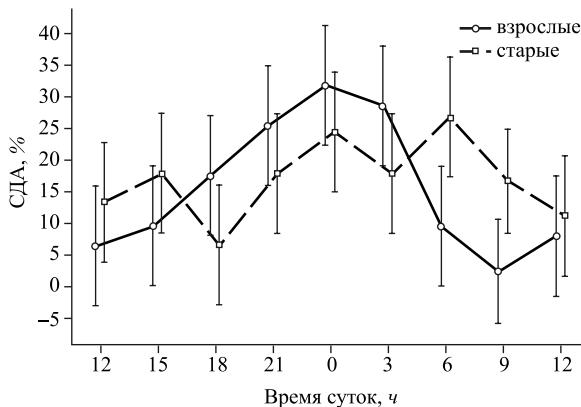


Рис. 4. Суточные изменения СДА у мышей разного возраста.

Видно, что суточная динамика СДА во многом аналогична динамике ЭБ. В обоих случаях наблюдается очевидный рост после наступления темноты, достижение пиковых значений ближе к полуночи и последующее снижение в светлое время дня.

Анализ полученного материала с помощью коэффициентов парной корреляции Пирсона указывает на существование положительной и высокодостоверной корреляции между ЭБ и ПП ($r = 0,976$; $P < 0,001$), а также ЭБ и ПВ ($r = 0,857$; $P < 0,001$) для взрослых. Для старых животных выявлена подобная корреляция.

Существование положительной корреляции ЭБ одновременно с переменными, характеризующими приход и расход энергии, представляется неожиданным. Очевидно, это один из тех случаев, когда корреляция формальная и не отражает истинную суть явления. В самом деле, если существование положительной корреляции между ЭБ и ПП (приходом энергии) следовало ожидать по определению ЭБ, то из этих же соображений корреляции между ЭБ и скоростью газообмена или СДА (расходом энергии), очевидно, должны были быть отрицательными. Причина такого противоречия, видимо, кроется в том, что сразу после наступления темноты приход энергии (более 3/4 суточной нормы) во много раз превосходит расходы. Поэтому роль усиления газообмена, которое могло привести к снижению ЭБ и к отрицательной корреляции, перекрывается неадекватно высоким уровнем ПП.

Известно, что использование частных коэффициентов корреляции (вместо парных) является информативным приемом для изучения истинной природы связи в тех случаях, когда есть основания полагать, что коррелятивная зависимость между двумя переменными искажена третьим доминирующим фактором. Действительно, анализ с помощью частных коэффициентов корреляции показал, что без участия факторов, связанных с ПП, корреляции между ЭБ и V_{CO_2} ($r = -0,48$; $P < 0,02$) или V_O_2 ($r = -0,53$;

$P < 0,01$) отрицательные. Следует также отметить, что если из расчетов парных коэффициентов корреляции исключить данные, соответствующие сравнительно короткому периоду аномально высокого ПП (21 ч и 24 ч), то зависимости между ЭБ и газообменом также становятся отрицательными (данные не представлены).

Такие же соображения могут объяснить, почему между суточными изменениями ЭБ и СДА обнаружена парадоксальная положительная корреляция ($r = 0,455$; $P < 0,02$ для взрослых и $r = 0,395$; $P < 0,03$ для старых), хотя, казалось, здесь следовало ожидать существование отрицательной корреляции. И в этом случае исключение из расчетов данных, соответствующих пику ПП, приводит к не только количественному, но и качественному изменению корреляции между ЭБ и СДА с положительной на отрицательную ($r = -0,200$; $P < 0,067$).

Таким образом, энергетический гомеостаз мышей подвергается существенным циркадным изменениям. Суточные изменения прихода (ПП) и расхода (V_O_2) энергии отличаются заметным приростом сразу после наступления темноты и падением в утренние часы, в результате чего ЭБ характеризуется чередованием периодов положительного и отрицательного баланса. Причем рост ПП в течение сравнительно короткого периода сразу после наступления темноты существенно превышает увеличение затрат за счет усиления окислительных процессов и СДА, в результате чего ЭБ положительно коррелирует не только с ПП и ПВ, но и с затратными параметрами, что не следовало ожидать по определению ЭБ. Использование частных коэффициентов корреляции вместо коэффициента парной корреляции (Пирсона) позволяет раскрыть формальный характер парной корреляции и получить результаты, которые корректнее отражают суть взаимоотношений между ЦР изучаемых переменных прихода и расхода энергии и ЭБ, в целом.

Список использованной литературы

1. Cajochen C., Munch M., Knoblauch V. et al. Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep // Chronobiol. Int. — 2006. — **23**. — P. 461–474.
2. Challet E. Interactions between light, mealtime and calorie restriction to control daily timing in mammals // J. Comp. Physiol. B. — 2010. — **180**, № 5. — P. 631–644.
3. Devos J., Weselake S. V., Wevrick R. Magel, a Prader-Willi syndrome candidate gene, modulates the activities of circadian rhythm proteins in cultured cells // J. Circadian Rhythms. — 2011. — **9**, № 1. — P. 12.
4. Frolkis V. V., Muradian K. K. Life span prolongation. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — 425 p.
5. Froy O. Circadian rhythms, aging, and life span // Physiol. — 2011. — **26**. — P. 225–235.
6. Gekakis N., Staknis D., Nguyen H. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism // Science. — 1998. — **280**, № 5369. — P. 1564–1569.
7. Konopka R. J., Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1971. — **68**, № 9. — P. 2112–2116.
8. Kume K., Zylka M. J., Sriram S. et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop // Cell. — 1999. — **98**, № 2. — P. 193–205.

9. *Moore R. Y., Eicher V. B.* Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesion in the rat // *Brain Res.* — 1972. — **42**. — P. 201–206.
10. *Li H., Satinoff E.* Fetal tissue containing suprachiasmatic nucleus restores multiple circadian rhythms in old rats // *Am. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* — 1998. — **275**. — P. 1735–1744.
11. *Lowrey P. L., Takahashi J. S.* Genetics of the mammalian circadian system: Photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation // *Annu. Rev. Genet.* — 2000. — **34**. — P. 533–562.
12. *Paranjpe D. A., Anitha D., Kumar S.* et al. Entrainment of eclosion rhythm in *Drosophila melanogaster* populations reared for more than 700 generations in constant light environment // *Chronobiol. Int.* — 2003. — **20**. — P. 977–987.
13. *Pezák P., Mohawk J. A., Wang L. A.* Glucocorticoids as entraining signals for peripheral circadian oscillators // *Endocrinology*. — 2012. — **153**, № 10. — P. 4775–4783.
14. *Piccione G., Giudice E., Fazio F.* et al. The daily rhythm of body temperature, heart and respiratory rate in newborn dogs // *J. Comp. Physiol. B*. — 2010. — **180**. — P. 895–904.
15. *Ralph M. R., Foster R. G., Davis P. C.* et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period // *Science*. — 1990. — **247**. — P. 975–978.
16. *Revell V. L., Eastman C. I.* How to trick mother nature into letting you fly around or stay up all night // *J. Biol. Rhythms*. — 2005. — **20**, № 4. — P. 353–365.
17. *Sengupta A., Baba K., Mazzoni F.* et al. Localization of melatonin receptor 1 in mouse retina and its role in the circadian regulation of the electroretinogram and dopamine levels // *PLoS One*. — 2011. — **6**. — P. 244–248.
18. *Swanson S. T., Foster D. W., McGarry J. D.* Roles of the N- and C-terminal domains of carnitine palmitoyltransferase I isoforms in malonyl-CoA sensitivity of the enzymes: insights from expression of chimaeric proteins and mutation of conserved histidine residues // *Biochem. J.* — 1998. — **335**, № 3. — P. 513–519.
19. *Taylor B. L., Zhulin I. B.* PAS domains: internal sensors of oxygen, redox potential, and light // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 1999. — **63**, № 2. — P. 479–506.
20. *Tosini G., Pozdnyev N. V., Sakamoto K.* et al. The circadian clock system in mammalian retina // *BioEssays*. — 2008. — **30**. — P. 624–633.
21. *Vitaterna M. H., King D. P., Chang A. M.* Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior // *Science*. — 1994. — **264**, № 5159. — P. 719–725.
22. *Vitaterna M. H., Selby C. P., Todo T.* et al. Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1999. — **96**, № 21. — 12114–12119.
23. *Wyse C. A., Coogan A. N.* Impact of aging on diurnal expression patterns of CLOCK and BMAL1 in the mouse brain // *Brain Res.* — 2010. — **14**. — P. 21–31.
24. *Wyse C. A., Coogan A. N., Selman C.* et al. Association between mammalian lifespan and circadian free-running period: the circadian resonance hypothesis revisited // *Biol. Lett.* — 2010. — **6**. — P. 696–698.
25. *Zhou Q. P., Jung L., Richards K. C.* The management of sleep and circadian disturbance in patients with dementia // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2012. — **12**. — P. 193–204.

Поступила 11.03.2016

ЦИРКАДНІ РИТМИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У МИШЕЙ РІЗНОГО ВІКУ

Д. А. Толстун

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ

У цілодобових спостереженнях за 12 дорослими (8–10 міс) і 12 старими (20–22 міс) самками мишей лінії FVBcg вивчені циркадні ритми (ЦР) основних параметрів енергетичного гомеостазу: енергетичного балансу (ЕБ), споживання їжі (СІ) і води (СВ), швидкості споживання кисню (V_{O_2}) і виділення вуглекислого газу (V_{CO_2}), спонтанної рухової активності (СРА). ЕБ, який визначали як різницю між отриманими і витраченими калоріями, був позитивним до півночі (21–24 год) і негативним в ранкові години (6–9 год). ЦР ЕБ та його складові характеризуються одночасним підвищеннем значень показників витрат і особливо приходу енергії відразу після настання темряви. Понад \pm спожитої їжі відповідали періоду між 18–24 год, коли ПП перевершувало середньодобовий рівень в 3–4 рази, приріст V_{O_2} і V_{CO_2} при цьому не перевищував 30–50 %. Через такі непропорційні зрушення приходу і витрати енергії, ЕБ виявляв позитивну кореляцію, як з СІ ($P < 0,001$) і СВ ($P < 0,001$), так і з вивченими змінними витрати енергії (V_{O_2} , V_{CO_2} і СРА) у дорослих, і старих мишей. Однак у старих мишей пік ЕБ припадав на пізній час, що відповідає затримці ЦР харчової поведінки і рухової активності старих тварин.

CIRCADIAN RHYTHMS OF THE ENERGY HOMEOSTASIS IN MICE OF DIFFERENT AGES

D. A. Tolstun

State institution " D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Circadian rhythms of the main variables of energy homeostasis, namely, energy balance (EB), rates of O_2 consumption (V_{O_2}) and CO_2 production (V_{CO_2}), as well as food and water consumption and spontaneous motor activity (SMA) have been studied in around-clock experiments performed on adult female FVBcg mice. Significant circadian alterations have been found, primarily expressed in elevated midnight rates of both energy expenditure (V_{O_2} , V_{CO_2} and SMA) and especially intake (3–4 fold increase of the food consumption rate). Statistically significant positive EB was found immediately after onset of the dark (21–24 h), whereas negative EB was observed with onset of the daylight (6–9 h). EB demonstrated highly significant positive correlations with food ($P < 10^{-16}$) and water consumption ($P < 10^{-8}$). Surprisingly, positive pair-wise correlations were found between EB and energy expenditure variables (V_{O_2} and V_{CO_2}) and SMA, as well. However, the latter relations became negative when analyses with more relevant partial correlations were applied.

Сведения об авторе

Д. А. Толстун — н.с. лаборатории физиологии (blaick.arm@gmail.com)

ГЕРИАТРИЯ

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 25, № 1. — С. 98–104

УДК 616.12-008.331.1-056.257-053.9-07

Н. І. Питецька

*Харківський національний медичний університет МОЗ України,
61022 Харків*

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ОЖИРІННЯ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ

Обстежено 74 хворих 60–74 років (12 чоловіків та 62 жінки) на артеріальну гіпертензію (АГ). Всім хворим проведено комплексне клінічне обстеження з визначенням антропометричних показників та основних модифікованих факторів ризику. За результатами проведеного дослідження, 85,1 % хворих на АГ мали надлишкову масу тіла та ожиріння, але жінки асоціювалися з ожирінням, тоді як чоловіки — з надлишковою масою тіла. Встановлено, що у обстежених хворих переважав андроїдний тип розподілу жирової тканини, домінувала низька фізична активність, зловживання повареною сіллю, низький вміст у раціоні харчування свіжих фруктів, овочів, риби та уподобання до вживання жирних, м'ясних та солодких кондитерських і хлібобулочних виробів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, літній вік, ожиріння, спосіб життя.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують залишатись найважливішою медико-соціальною проблемою більшості розвинених країн світу. Вони є причиною тривалої непрацездатності, інвалідності і смертності осіб різного віку, набувши в ХХІ сторіччі масштабів епідемії. За прогнозами ВООЗ, до 2020 року ССЗ відтіснять інфекційні хвороби, при цьому ішемічна хвороба серця (ІХС) буде посідати перше місце, цереброваскулярні хвороби — четверте місце в світі. За даними офіційної статистики, в Україні кожний другий житель страждає на ССЗ, смертність від яких за період 1995–2004 рр. зросла на 13,3 % і перевищує середньоєвропейський показник удвічі, а країн Євросоюзу — в 3,6 рази [1]. Висока смертність від ССЗ асоціюється з високим рівнем факторів ризику.

© Н. І. Питецька, 2016.

Сьогодні не викликає сумніву, що рівень артеріального тиску (АТ) є основним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних подій (16,5 % смертей у світі щорічно). На артеріальну гіпертензію (АГ) страждає 10–30 % дорослого населення земної кулі (в Україні 33,5 % дорослого населення має підвищений АТ) [3]. Результати *Framingham Heart Study* свідчать, що АГ розвивається близько у 60 % населення літнього віку. У 70 років підвищений АТ мають 65 % чоловіків і 75 % жінок. У значної кількості літніх людей неконтрольовані форми захворювання і більш висока ймовірність розвитку ускладнень. Порівняно з молодими пацієнтами з аналогічним рівнем АТ у гіпертензивних пацієнтів літнього віку встановлено більш низький серцевий викид, вищий периферичний судинний опір, патологічні зміни пульсового тиску, менший інтратраскулярний об'єм, занижений нирковий кровотік [10]. Припускають, що найближчим часом понад 70 % медичної допомоги буде надаватися пацієнтам геріатричного профілю, чисельність яких швидко збільшується в економічно розвинутих країнах.

Механізм виникнення АГ складний і включає вплив на рівень АТ багатьох факторів, серед яких виділяють ті, на які можна впливати: хронічний дефіцит фізичної активності (професійний і в побуті), надлишкове споживання повареної солі, дисбаланс харчування, дисліпідемія, зловживання алкоголем, кавою, паління, гормональна контрацепція у жінок, ятрогенні втручання, професійні шкідливості, психоемоційні стреси, надлишкова маса тіла, синдром апніє уві сні тощо, а також фактори ризику, які не піддаються корекції: обтяжена спадковість, стать, вік, соціально-економічний статус тощо.

На сучасному етапі проблема надлишкової маси тіла та ожиріння, а також їх ролі у формуванні кардіоваскулярного ризику стає дедалі більш актуальною. Встановлено, що частота розвитку АГ при ожирінні становить 75 %, цукрового діабету 2 типу — 57 %, ІХС — 15–20 %. За результатами Фремінгемського дослідження, причиною розвитку АГ стало збільшення маси тіла у 80 % чоловіків і 61 % жінок, при цьому її збільшення на 5 % підвищує ризик розвитку АГ протягом 4 років на 30 % [8]. Крім того, вірогідність розвитку АГ у осіб з надмірною масою тіла на 50 % вища, ніж у осіб з нормальнюю масою тіла, а ризик розвитку ІХС підвищений в 2–3 рази, інсульту — в 7 разів.

У світі на ожиріння страждає близько 30 % жителів, і кожні 10 років їх чисельність зростає на 10 %. За прогнозами ВООЗ, до 2025 року ожиріння матиме половину населення планети [9]. В Україні на ожиріння II–III ступеня страждають 20,4 % жінок і 11 % чоловіків. Незважаючи на велику кількість нових розробок як у дієтотерапії, так і у медикаментозному лікуванні, кількість хворих з ожирінням, за даними *National Task Force on Treatment of Obesity*, зростає у всіх вікових групах [11], що в значній мірі пов'язано зі способом життя, для якого характерні дефіцит рухової активності і надзвичайно калорійне харчування.

Мета нашого дослідження — визначення особливостей ожиріння у хворих на АГ літнього віку.

Обстежувані та методи. Обстежено 74 пацієнта 60–74 років (12 чоловіків та 62 жінки) з АГ, яким було проведено комплексне клінічне обстеження. Верифікацію діагнозу, визначення ступеня АГ здійснювали згідно з критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів і Європейським товариством кардіологів (*ESC*)/Європейським товариством артеріальної гіпертензії (*ESH*). Основні критерії виключення хворих з обстеження — симптоматична АГ, гострий коронарний синдром, інсульт, наявність супутніх запальних та ендокринних захворювань, а також виражена систолічна дисфункція лівого шлуночка ($\text{ФВ} < 40\%$).

Ожиріння виявляли, використовуючи індекс маси тіла (ІМТ), який обчислювали як відношення маси тіла (кг) і зросту (м^2). Для визначення типу розподілу жирової тканини використовували індекс талія/стегна (ІТС), який розраховували за формулою $\text{ІТС} = \text{ОТ}/\text{ОС}$, де ОТ — окружність талії (см), ОС — окружність стегон (см). Поряд з цим, абдомінальне ожиріння визначали за критеріями, рекомендованими *NCEP ATP III* (2001): $\text{ОТ} > 102$ см у чоловіків та > 88 см у жінок [6]; *IDF* (2005): $\text{ОТ} \geq 94$ см у чоловіків та ≥ 80 см у жінок [5].

З метою виявлення основних модифікованих факторів ризику, що впливають на розвиток АГ і ожиріння, проводили опитування хворих. Серед аліментарних факторів ризику особливу увагу приділяли вживанню повареної (кухонної) солі та алкоголю, згідно із сучасними рекомендаціями.

Оцінку вірогідності розбіжності середніх величин проводили з використанням парного *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. АГ — основний фактор ризику кардіоваскулярних подій. За даними ВООЗ, з 15 млн випадків інсульту у 12,7 млн випадків причиною є підвищений АТ. В нашому дослідженні в структурі АГ домінувала АГ III ступеня, питома вага якої становила 85,1% (серед жінок — 87,1%, серед чоловіків — 75%). При цьому дебют захворювання у жінок був значно пізнішим, ніж у чоловіків ($P < 0,001$), що пов’язано з кардіопротекторною дією естрогенів. Клініко-антропометрична характеристика обстежених хворих представлена в таблиці.

Отже, 85,1% хворих літнього віку з АГ мали надлишкову масу тіла і ожиріння, але жінки асоціювалися більше з ожирінням, тоді як чоловіки — з надлишковою масою тіла.

Відомо, що для ризику розвитку ССЗ велике значення має не ступінь ожиріння, а характер розподілу жирової тканини. Особлива увага приділяється абдомінальному ожирінню, як одному з найважливіших незалежних факторів серцево-судинного ризику й ризику розвитку АГ. За результатами більшості дослідників, саме абдомінальне, а не гіноїдне ожиріння тісно корелює з інсулінорезистентністю і є важливим критерієм МС [7, 12]. Адipoцити цієї ділянки мають більш високу ліполітичну активність, ніж адipoцити інших ділянок тіла, найбільш мобільну систему вивільнення вільних жирних кислот у систему воротної вени, що пригнічує поглинання інсуліну печінкою. В результаті підвищується концентрація інсуліну в периферичному кровотоці й знижується чутливість тканин до інсуліну, тобто розвивається інсулінорези-

стентність, яка поєднується з гіперглікемією й гіпертригліцеридемією [4,14]. В нашому дослідженні проміжний тип розподілу жирової тканини (ТРЖТ) виявлено у 20 (27,1 %) обстежених хворих, серед жінок — у 17 (27,4 %), серед чоловіків — у 3 (25 %), андроїдний ТРЖТ виявлено у 38 (51,3 %) обстежених осіб, серед жінок — у 29 (46,8 %), серед чоловіків — у 16 (25,8 %), гіноїдний ТРЖТ виявлено у 16 (21,6 %) пацієнтів, серед яких були лише жінки, які в жіночій групі склали 25,8 % (рис. 2).

Клініко-антропометрична характеристика хворих на АГ, $M \pm m$

Показник	Чоловіки $n = 12$	Жінки $n = 62$
Вік, років	$63,5 \pm 0,26$	$65,84 \pm 0,52^*$
Початок підвищення АТ, років	$45,08 \pm 1,32$	$53,72 \pm 1,38^*$
Тривалість АГ, років	$18,58 \pm 1,29$	$12,23 \pm 1,4^*$
САТ, мм рт. ст.	$203,75 \pm 3,15$	$211,62 \pm 4,20$
ДАТ, мм рт. ст.	$115,42 \pm 1,72$	$115,17 \pm 2,35$
ІМТ, кг/м ²	$27,81 \pm 0,83$	$30,58 \pm 0,62^*$
ОТ, см	$99,42 \pm 0,95$	$97,13 \pm 1,42$
ІТС	$0,94 \pm 0,004$	$0,85 \pm 0,08^*$

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з чоловіками.

Аналіз одержаних даних виявив, що нормальну масу тіла мали 11 (14,9 %) хворих. Серед жінок було 8 (12,9 %) таких осіб, серед чоловіків — 3 (25 %), надлишкову масу тіла виявлено у 29 (39,2 %) пацієнтів, серед жінок було 23 (37,1 %) такі особи, серед чоловіків — 6 (50 %), ожиріння встановлено у 34 (45,9 %) пацієнтів, серед жінок була 31 (50 %) така особа, серед чоловіків — 3 (25 %) (рис. 1).



Рис. 1. Розподіл хворих на АГ літнього віку за ІМТ.

Таким чином, у хворих на АГ літнього віку, незалежно від статі домінував андроїдний ТРЖТ, який, як відомо, сприяє формуванню або прогресуванню вже існуючого метаболічного синдрому [14].

Аналіз результатів анамнестичних даних обстежених хворих виявив, що лише 8,1 % з них мали регулярні фізичні навантаження (ранкова гімнастика, помірна хода до 3 км/добу). У 51,3 % пацієнтів фізичні навантаження носили сезонний характер (праця на присадибній ділянці). Зловжи-

вали повареною сіллю 40,5 % хворих, помірно вживали алкоголь 60,8 % обстежених. Лише 27,4 % хворих вживали достатню кількість овочів, фруктів, риби. У 48,4 % пацієнтів переважали уподобання до вживання смажених, жирних та м'ясних страв, у 48,4 % — до вживання солодких кондитерських та хлібобулочних виробів. Таким чином, у обстежених хворих домінувала низька фізична активність, зловживання повареною сіллю, низький вміст у раціоні харчування свіжих фруктів, овочів, риби та уподобання до вживання жирних, м'ясних та солодких кондитерських і хлібобулочних виробів.

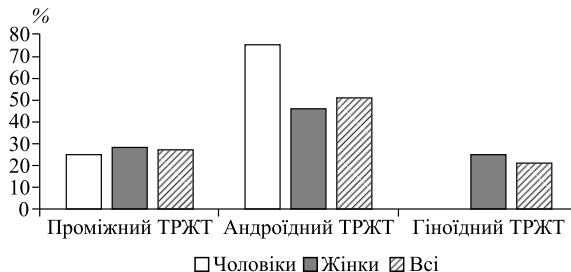


Рис. 2. Розподіл хворих на АГ літнього віку за ІТС.

Профілактика виникнення та прогресування АГ на сучасному етапі потребує модифікації способу життя пацієнта, насамперед, за допомогою змін у фізичній активності, раціоні харчування та харчових уподобаннях, що необхідно як для контролю АГ, так і впливу на метаболічні показники (ожиріння, дисліпідемії тощо).

Дефіцит рухової активності в осіб літнього віку — основний фактор ризику збільшення маси тіла і розвитку ожиріння. Узагальнені наукові дані свідчать, що відсутність збалансованої фізичної активності у людей літнього віку прискорює процеси старіння, а також може стати причиною метаболічних порушень і розвитку кардіоваскулярних подій. З віком більшість населення має низьку здатність до фізичного навантаження. Тому необхідні навантаження середньої і низької інтенсивності. Існує концепція поступового збільшення навантаження — до 150 хв на тиждень (по 30 хв активності 5 разів на тиждень). Регулярна фізична активність протягом декількох тижнів може сприяти інтеграції фізичної активності в повсякденний спосіб життя.

У комплексній терапії хворих на АГ з метаболічними порушеннями поряд із регулярними фізичними навантаженнями необхідно використовувати дієтологічні рекомендації, спрямовані на зниження надлишкової маси тіла, підтримку її на фіксованому рівні, запобігання розвитку ускладнень захворювання. Згідно з європейськими та американськими рекомендаціями, потрібно істотно зменшити споживання солі та алкоголю, значно зменшити споживання кондитерських, м'ясних виробів та хліба, збільшити вживання свіжих овочів, фруктів, бобів, горіхів, продуктів із цільного зерна, продуктів, багатих на калій і кальцій, регулярно вживати омега-3 поліненасичені жирні кислоти, значно знизити споживання наасичених жирів, трансжирив, холестерину [2, 13]. Крім того, у літньому віці режим

харчування має особливе значення, приймання їжі має відбуватись в один і той же час, з дотриманням порційності і виключенням великих проміжків між вживаннями їжі. Кількість порцій залежить від кількості калорій, а кількість калорій — від віку і ступеня фізичної активності.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що хворі на АГ літнього віку потребують від лікаря не тільки виявлення, але й своєчасної корекції модифікованих факторів кардіоваскулярного ризику з акцентом на збільшення рухової активності та дотримання сучасних дієтологічних рекомендацій, що в подальшому буде сприяти зниженню частоти розвитку серцево-судинних ускладнень.

Список використаної літератури

1. Гайдайєв Ю. О., Корнацький В. М. Проблеми здоров'я та напрямки його покращення в сучасних умовах патології // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 5. — С. 12–16.
2. Коваленко В. М. Харчування і хвороби системи кровообігу: соціальні і медичні проблеми // Нова медицина. — 2004. — 14, № 3. — С. 12–16.
3. Сиренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія. — Київ: Моріон, 2002. — 204 с.
4. Alberti K. G., Zimmet P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. — 2005. — 15, № 7. — P. 539–553.
5. Alberti K. G., Zimmet P. Z., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet. — 2005. — 366. — P. 1059–1062.
6. Executive summary of the Third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — 285. — P. 2486–2497.
7. Hayashi T., Boyko E. J., Leonetti D. L. et al. Visceral adiposity and risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans // Diabetes Care. — 2003. — 26. — P. 650–655.
8. Hubert H. B., Feinleib M., McNamara P. M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26 year follow up of participants in the Framingham heart study // Circulation. — 1983. — 67. — P. 968–977.
9. James W. P. T., Rigby N., Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2004. — 11. — P. 3–8.
10. Messerli F. H. Cardiovascular disease in the elderly: Second edition. — Berlin: Springer Science+Business Media B. V., 1998. — 375 p.
11. National task force on treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk // Arch. Intern. Med. — 2000. — 160. — P. 898–904.
12. Reden L., Standl E., Bartnik M. et al. European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary // Eur. Heart J. — 2007. — 28, № 1. — P. 88–136.
13. Sacks F. M., Svetkey L. P., Vollmer W. M. et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet // N. Engl. J. Med. — 2001. — 344. — P. 3–10.
14. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome // Eur. Heart J. — 2005. — 7 (D). — P. 10–13.

Надійшла 22.02.2016

АРТЕРИАЛЬНА ГИПЕРТЕНЗІЯ И ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Н. И. Питецкая

Харьковский национальный медицинский университет
МЗ Украины, 61022 Харьков

Обследованы 74 пациента с артериальной гипертензией (АГ) 60–74 лет (12 мужчин и 62 женщины). Всем больным проведено комплексное клиническое обследование с определением антропометрических показателей и основных модифицируемых факторов риска. В результате проведенного исследования у 85,1 % больных АГ выявлена избыточная масса тела и ожирение, но женщины ассоциировались с ожирением, а мужчины — с избыточной массой тела. Установлено, что у обследованных больных преобладал андроидный тип распределения жировой ткани, доминировала низкая физическая активность, злоупотребление поваренной солью, низкое содержимое в рационе питания свежих фруктов, овощей, рыбы и предпочтение к употреблению жирных, мясных и сладких кондитерских и хлебобулочных изделий.

HYPERTENSION AND OBESITY IN ELDERLY PATIENTS

N. I. Pytetskaia

The National Medical University of Health Ministry of Ukraine,
Kharkov

Overweight and obesity and their role in the formation of cardiovascular risk especially in the elderly is very challenging. The incidence of hypertension among obese patients makes 75 %. It increases in all age groups, largely due to the mode of life: low physical activity and high-calorie food. This work centered to determine the characteristics of obesity in elderly hypertensive patients. Total 74 patients with hypertension (62 females and 12 males) aged from 60 to 74 years took part in the study. They underwent a complete clinical examination, anthropometric measurements and assessment of the main modifiable risk factors. 85.1% of them had overweight (males) and obesity (females). The study revealed the prevalence of the android type of adipose tissue distribution, low physical activity, salt abuse, low content of fresh fruits, vegetables and fish in the diet and preference to eat meat and sweet confectionery and bakery products.

Відомості про автора

Н. І. Пітецька — професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки, д.м.н. (natali.pytetska@mail.ru)

П. О. Карпенко, Д. В. Федорова, Т. Л. Бикова*

Київський національний торговельно-економічний університет, 02156 Київ

**Державний заклад "Поліклініка № 2 Державного управління справами",
01014 Київ*

АЛІМЕНТАРНИЙ ЧИННИК У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Обговорюються проблеми ролі аліментарного чинника в комплексному лікуванні хворих з метаболічним синдромом. Кожне проявлення метаболічного синдрому (вісцеральне ожиріння, атеросклеротичні ураження судин, дисліпідемія, підвищений артеріальний тиск, гіперглікемія та ін.) потребує відповідної корекції в лікувальному харчуванні, хоча в більшості випадків ці прояви спостерігаються одночасно у одного пацієнта. У зв'язку з цим, на нашу думку, перспективним є пошук шляхів адекватності хімічного складу раціонів харчування осіб з метаболічним синдромом з урахуванням кислотно-лужної рівноваги їх організму. Пропонується при складанні добових лікувальних раціонів харчування враховувати злужувальні або закислювальні властивості окремих продуктів харчування. Наведені основні вимоги щодо складання індивідуального раціону харчування при метаболічному синдромі.

Ключові слова: аліментарний чинник, метаболічний синдром, ацидоз, алкалоз, кислотне навантаження раціону, злужуючі і окислюючі властивості харчових продуктів, кислотно-лужна рівновага організму, інсульнорезистентність, дієтотерапія.

Метаболічний синдром — одна з найбільш гострих і суперечливих проблем в сучасній клінічній медицині. Ще на початку прошлого століття багато відомих вчених і клініцистів інтуїтивно об'єднували як ланки одного ланцюга підвищення артеріального тиску, надлишкову масу тіла, порушення ліпідного обміну та підвищення рівня глюкози в крові, припускаючи, що в основі усіх цих порушень лежить єдиний механізм. Проте більшість сучасних вчених сходяться в поглядах, що в основі

його розвитку лежить інсулінорезистентність або, іншими словами, втрата організмом здатності ефективно використовувати синтезований організмом інсулін [9].

В лікуванні метаболічного синдрому першочерговими і патогенетично обґрунтованими є заходи, що направлені на нормалізацію метаболічних порушень та зниження маси тіла. Чисельними клінічними, експериментальними і епідеміологічними дослідженнями, проведеними в різних регіонах світу, переконливо показана доцільність широкого впровадження в комплексну програму боротьби з метаболічним синдромом принципів лікування харчування [12].

Тому дієтотерапія є однією з важливих ланок профілактики та лікування метаболічного синдрому [7, 8, 14]. При цьому лікування має бути направлено як на оптимальну компенсацію існуючих порушень метаболізму, так й на зниження інсулінорезистентності.

Метаболічний синдром розглядається як чинник до активної зміни способу життя. Кожний із проявів метаболічного синдрому — вісцеве ожиріння, атеросклеротичні ураження судин, дисліпідемія, підвищений артеріальний тиск, гіперглікемія — потребує відповідної корекції, хоча в більшості випадків ці прояви спостерігаються одночасно у одного пацієнта. Результати проведених досліджень [7] показали, що у пацієнтів віком від 39 до 62 років з проявами метаболічного синдрому (група 40 осіб), мало місце ожиріння I ст. — 15 %, II ст. — 80 %, III ст. — 5 %. Підвищення рівня цукру спостерігалося у 80 %, рівня холестерину — у 75 %, підвищення артеріального тиску — у 80 % пацієнтів. При виборі адекватної дієтотерапії для даної групи неможливим є використання стандартних раціонів харчування номерної системи дієт, оскільки поряд з основними проявами метаболічного синдрому у пацієнтів спостерігалися супутні захворювання: порушення функції підшлункової залози, печінки, жовчного міхура, хронічні гастрити, захворювання щитоподібної залози, схильність до закрепів тощо.

Згадане вище потребує нових підходів до розробки дієтичних програм комплексного лікування хворих з метаболічним синдромом. У зв'язку з цим, на нашу думку, є перспективним ведення пошуку шляхів адекватності хімічного складу раціонів харчування осіб з метаболічним синдромом та урахуванням кислотно-лужної рівноваги їх організму.

Кислотно-лужна рівновага — один з основних показників, що характеризують функціонування організму як єдиного цілого. Відомо, що основні життєві середовища організму (кров, лімфа, міжклітинна і спинномозкова рідини та інші) мають слабко лужну реакцію. Так, кислотно-лужна рівновага крові підтримується у межах від 7,35 до 7,45 pH. При зміщенні pH середовища організму у більш кисле середовище організм "закислюється", що призводить до розвитку захворювань (при зміщенні pH крові у кисле середовище на 0,1–0,2 розвиваються різні стадії ацидоzu, на 0,3 — призводить до летальності) [3, 4]. Це один з аргументів щодо раціонального підходу формування харчового раціону.

Як зазначалося вище, у нормі кров людини має слабколужну реакцію, і pH жорстко підтримується у вузьких межах, так як лише в цих пара-

метрах можлива дія більшості ферментів. Для кожного ферменту існує свій оптимум pH (для більшості він становить 7,3–7,4), при яких активність ферментів максимальна. Навіть незначні зміни pH в ту або іншу сторону викликають зниження активності ферментів і зменшення швидкості біохімічних процесів. Це один із найстабільніших параметрів гомеостазу.

Підтримка pH здійснюється автоматичними механізмами зв'язування кислих і лужних еквівалентів у всіх метаболічних процесах організму. Найбільш значимі і досить добре відомі буферні, дихальні і ниркові механізми підтримання кислотно-лужної рівноваги [3, 4, 8, 11, 13].

Для нормального функціонування організму найбільш оптимальним є стан, що наближається до компенсованого алкалозу (злужування), оскільки в цих умовах більш активно здійснюються процеси енергоутворення, синтезу білків і ліпідів, мінеральний обмін та ін. У реальних умовах частіше зустрічається стан, близький до компенсованого ацидозу. Постійне навантаження на компенсаторні системи може привести до їх декомпенсації, що в першу чергу проявляється порушеннями в обміні речовин не лише в межах клітини, але й в масштабах організму, що, в свою чергу, порушує функцію мембрани клітини, пригнічує імунітет. Порушення кислотно-лужної рівноваги часто супроводжується утворенням вільних радикалів. При цьому окислювальний стрес сприяє розвитку ацидозу.

Як ацидоз, так і алкалоз можуть бути метаболічного та респіраторного походження. Метаболічний алкалоз спостерігається при накопиченні основних або надмірному виведенні кислотоутворюючих продуктів. Респіраторний ацидоз зустрічається у всіх випадках дихальної недостатності, коли виникає затримка в організмі CO₂ (гіперкарпнія). Метаболічний ацидоз виникає при затримці в організмі кислотоутворюючих продуктів метаболізму або недостатності лужних. Як ацидоз, так і алкалоз можуть бути компенсованими, коли величина pH залишається незмінною або декомпенсовоаною, коли можливості буферних систем організму вичерпані і pH середовища змінюється.

При ацидозі в організмі присутні надлишок кислих продуктів або недолік лужних. Відомо, що пошкодження клітини супроводжується ацидозом (зниження значень pH цитоплазми клітини до 6,0 і нижче) в результаті накопичення в клітині певних продуктів метаболізму, таких як продукт гліколізу — лактат та ін. [4, 13].

Рослинна їжа (овочі і плоди) є основним джерелом мінеральних речовин, переважно лужного характеру, завдяки наявності в них лужних макроелементів — калію, кальцію, магнію та ін. На відміну від них такі продукти, як м'ясо, яйця, риба, хлібобулочні вироби та ін., мають кислу реакцію. Це зумовлено наявністю в них таких кислотних мікроелементів, як фосфор, сірка, хлор та ін. Закислення організму сприяє порушенню обміну речовин, що призводить до зниження працездатності, підвищення дратівливості і агресивності, шлунково-кишкових захворювань, прискоренню старіння організму, нарешті, до виникнення більшості хвороб цивілізації. Рослинна ж їжа, що має лужну реакцію, наппаки, сприяє оздоровленню та уповільненню старіння організму.

Усім органічним кислотам фруктів, ягід і овочів притаманні злужуючі властивості. Особливо виражені вони у бензойної кислоти, що міститься в багатьох ягодах, зокрема в журавлині і брусниці [1, 2, 5, 6, 10, 18]. Бурштинова та цитринова кислоти сприяють усуненню метаболічного ацидозу.

У зв'язку з цим, важливим є розуміння нового для нутриціології поняття — кислотного навантаження (КН) раціону. Американські учени на початку 21 століття виявили ще один важливий для здоров'я людини показник — КН харчових продуктів. Цей показник характеризується співвідношенням у харчовому продукті компонентів, що у процесі метаболізму утворюють кислоту або луг. При цьому КН харчових продуктів визначається як різниця між кислотою та лугом. При перевазі у продукті компонентів, що утворюють сірчану кислоту (сірковмісні амінокислоти у білках) або органічні кислоти (жири, вуглеводи), КН має позитивне значення. І, навпаки, якщо у продукті міститься значна кількість речовин, що утворюють луги (органічні солі магнію, кальцію, калію, тощо), КН має негативне значення. Показники кислотного навантаження основних харчових продуктів наведено у табл. 1 [19].

Таблиця 1
Кислотне навантаження основних харчових продуктів, мЕкв/1000 кДж (240 ккал)

Продукти	Компоненти		Показник кислотного навантаження, од.
	кислота	луг	
Кислотоутворюючі продукти			
М'ясо	77,7	9,8	67,9
Зернові	8,0	-5,8	13,8
Твердий сир	2,8	-1,4	4,2
Молоко і йогурт	5,7	2,9	2,8
Яйця	1,8	-0,7	2,5
Нейтральні продукти			
Бобові	0,9	1,7	-0,8
Горіхи	1,3	1,2	0,1
Лугоутворюючі продукти			
Листова зелень	32,9	92,0	-59,1
Помідори, кабачки, гарбузи, баклажани, огірки	21,3	67,8	-46,5
Коріння	10,1	36,5	-26,4
Картопля, коренеплоди	4,5	15,1	-10,6
Овочі	6,8	21,1	-14,3
Кавуни, диня	21,3	67,8	-46,5
Фрукти	2,1	7,9	-5,8

КН харчового раціону сучасної людини становить в середньому плюс 48 од., тоді як відповідне значення для раціону давньої людини — мінус 78 од. Це пояснюється перевагою у раціоні давньої людини продуктів рослинного походження (більше 2/3 раціону).

Раціон сучасної людини характеризується значним споживанням рафінованих і промислово оброблених продуктів, жирних м'ясопродуктів, твердих сирів, хлібобулочних і кондитерських виробів, газованих напоїв, що містять значну кількість легкозасвоюваних вуглеводів, насищених жирних кислот (зокрема, з гідрогенізованих жирів), синтетичні харчові добавки та їх комплекси, і недостатньо — клітковини, мінеральних речовин та вітамінів. Такі продукти за метаболічною дією належать до "кислотоутворюючих" харчових продуктів. Надлишкове їх споживання сприяє встановленню стану компенсованого ацидозу організму, для нейтралізації якого організм використовує певні механізми — буферні системи крові, тощо. При цьому організм витрачає велику кількість лужних елементів — магнію та кальцію, дефіцит яких сприяє використанню цих елементів із кісткового скелету [6, 11].

При систематичному надлишковому КН харчового раціону компенсаторні системи організму виснажуються, що призводить до системного метаболічного ацидозу організму і ряду пов'язаних із цим порушень обміну речовин. Такі зміни у харчовому раціоні є основними факторами ризику у патогенезі "хвороб цивілізації", включаючи атеросклероз, гіпертонію, остеопороз, діабет 2-го типу, тощо (табл. 2).

Таблиця 2
Патологічні ефекти (наслідки) закислення життєво важливих органів

Закислена тканина	Наслідок
Печінка	Гепатит, цироз, рак
Підшлункова залоза	Панкреатит, діабет, рак
Нирки	Нефрит, нефроз, рак

Значну увагу в харчуванні слід приділяти продуктам, що містять макро- і мікроелементи (горіхи, овочі), а також ягодам, фруктам з органічними кислотами. Вживання достатньої кількості калорій (глюкоза, мед, фруктоза) приводить до зниження явища катаболізму, що знижує закислення.

Одним із основних принципів будь-якої дієти, що спрямована на нормалізацію обміну речовин та загальне оздоровлення організму, є збалансованість раціону харчування. Ефективна дія дієтичного харчування при метаболічному синдромі передбачає контроль енергетичної цінності, збалансованості кількісного та якісного складу білків, жирів, вуглеводів, харчових волокон, органічних кислот, визначення в раціоні вмісту вітамінів, макро- і мікроелементів, адекватного потребам кожної конкретної людини.

У контексті згаданого, основними вимогами до складання індивідуального раціону харчування при метаболічному синдромі є такі:

Перша. Необхідно дотримуватись енергетичного балансу — енергетичні трати організму протягом дня мають відповідати енергії, що отримана з їжею за цей же період. Енерговитрати організму протягом доби визначаються сумарним показником — енергією, що витрачена на основний обмін (енергією, що необхідна організму для підтримки

життєдіяльності у стані абсолютноого спокою), енергію, що витрачається на специфічно-динамічну дію їжі (енергію, що необхідна на переварення їжі та асиміляцію нутрієнтів), яка складає 10–15 % енергії основного обміну, енергією, що витрачається людиною на фізичні навантаження.

Друга. Необхідно дотримуватись певних взаємовідношень між окремими складовими харчового раціону — як між макронутрієнтами (білками, жирами, вуглеводами), так і між мікронутрієнтами (мікроелементи, ПНЖК та ін.). Наприклад, оптимальною вважається формула, згідно з якою білки мають забезпечувати 13–15 % енергетичної потреби раціону (при співвідношенні тваринних і рослинних білків 1:1). На долю вуглеводів має приходитись приблизно 55–60 % забезпечення добової потреби організму енергією, причому частка легкозасвоюемых вуглеводів має складати не більше 10 %. Оптимальним для засвоєння кальцію і фіксації його в кістковій матриці вважається його співвідношення з фосфором і магнієм 2:1, а оптимум засвоєння і біологічної активності ПНЖК (поліненасичених жирних кислот) сімейства омега-6 і омега-3 в організмі спостерігається при співвідношенні 5:1 або 10:2.

Третя. Склад харчового раціону має бути максимально різноманітним, тобто містити у собі тваринні і рослинні білки (птиця, риба, яйця, кисло-молочні продукти, соя, горіхи), тваринні і рослинні жири (молоко і молочні продукти, риба, олії), харчові волокна, вітаміни, макро- і мікронутрієнти (крупи, хлібобулочні вироби в обмеженій кількості), овочі, ягоди, фрукти, цитрусові, рослинні прянощі, продукти бджільництва та ін.); необхідно дотримуватись сезонних змін харчових продуктів тваринного і рослинного походження.

Четверта. На фоні вираженої гіподинамії, що притаманна більшості хворих з метаболічним синдромом, в раціоні харчування необхідно обмежувати тваринні жири (жирні сорти м'яса і птиці, субпродукти, молоко і молочні продукти жирністю більше 2,5 % та ін.), а також продукти з високим глікемічним індексом (хліб і хлібобулочні вироби з пшеничного борошна вищого гатунку, торти, тістечка, цукерки, зефір, пастилу, солодкі та газовані напої, цукор, пиво, міцні алкогольні напої, морозиво, манну крупу, шліфований рис, картопляні чіпси, продукти типу "fast food" та ін.).

П'ята. Необхідно дотримуватись режиму харчування — вживати їжу в один і той же час. При такій організації харчування організм своєчасно підготовлюється до вживання їжі; виділяються максимальні по активності шлунковий і кишечний соки, ферменти, що забезпечує оптимальний процес травлення їжі і всмоктування харчових речовин.

Шоста. Істи необхідно до 5 разів на день невеликими порціями. Це сприяє оптимальній можливості організму засвоювати та з максимальною користю перетравлювати їжу, не викликаючи перенапруги функцій шлунково-кишкового тракту.

Сьома. Враховуючи неможливість забезпечення добової потреби організму в ессенціальних макро- і мікронутрієнтах лише за рахунок добового набору продуктів, доцільним є включення до складу добових

раціонів спеціалізовані (функціонального призначення) продукти харчування (метаболічно орієнтовані суміші, збалансовані суміші, білкові модулі), а також нутріцевтики (вітамінно-мінеральні комплекси) і фармаконутрієнти, основою виробництва яких є продукти бджільництва, морепродукти, органи молодих тварин (цитаміни), харчові і лікарські рослини та ін.

Восьма. З метою підтримки оптимального стану водно-сольового обміну необхідно дотримуватися певного індивідуального питного режиму та кількості споживання солі. Кількість рідини, що вживається протягом доби, має становити в середньому 1,5–2 л. Сіль обмежується до 5 г на добу.

Дев'ята. Допускаються всі види кулінарної обробки при приготуванні страв, крім смаження. Страви харчового раціону мають бути привабливі на вигляд, мати добре смакові властивості, що забезпечить відповідний емоційний комфорт процесу прийняття їжі та оздоровчий ефект.

Отже, структура лікуваного харчування хворих з метаболічним синдромом має бути змінена: в харчуванні мають переважати продукти рослинного походження. Споживання тваринних продуктів має бути контролюваним. У добовому раціоні людини має бути достатня кількість свіжих фруктів, ягід, цитрусових та овочів, що забезпечить лужну орієнтацію харчування (у середньому 400 г/добу). У зв'язку з цим корекція раціонів харчування на індивідуальній основі з урахуванням сучасних рекомендацій ВООЗ щодо раціонального харчування і споживання якісної питної води з антиоксидантними властивостями є основними напрямами в комплексних програмах лікування хворих з метаболічним синдромом.

Список використаної літератури

1. *Дадали В. А.* Минорные компоненты пищевых растений как регуляторы детоксикационных и метаболических систем организма // Вестник Санкт-Петербургской Гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. — 2001. — № 1. — С. 24–30.
2. *Детоксикационное питание /* Под ред. Т. Т. Пилат. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 688 с.
3. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Патофизиология кислотно-основного равновесия // Основы патохимии. — СПб.: Элби, 2012. — С. 334–353.
4. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: МАИК "Наука/периодика", 2001. — 343 с.
5. *Карпенко П. О., Пересична С. М., Грищенко І. М., Мельничук Н. О.* Основи раціонального і лікувального харчування: навч. посіб. — К.: Нац. торг. — екон. ун-т, 2011. — 504 с.
6. *Карпенко П. О., Федорова Д. В., Кравченко М. Ф.* и др. Фундаментальные и прикладные аспекты современных эколого-биологических исследований. — Одесса: КУПРИЕНКО С. В., 2015. — 226 с.
7. *Карпенко П. О., Якобчук А. В., Мельничук Н. О.* Необхідність удосконалення організації аліментарної профілактики при метаболічному синдромі //

- Підвищення якості медичної допомоги: наукові засади та практичні результати: Мат-ли Всеукр. наук.-практ. конф. (Київ, 22 жовтня 2010 р.). — К., 2010. — С. 48.
8. *Мамедов М. Н.* Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. — М., 2006. — 48 с.
 9. *Метаболический индекс* / Под ред. чл.-кор. РАМН Г. Е. Ройтберга. — М.: Мед-М 54 пресс-информ, 2007. — 224 с.
 10. *Морозов С. В.* Оценка эффективности природных антиоксидантов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*: Автореф. дис. ... канд. мед наук. — М., 2004. — 36 с.
 11. *Пересічний М. І., Федорова Д. В.* Електроактивована вода у харчуванні людини // Тематич. зб. наук. пр. Київ. нац. торг.-екон. ун-ту "Товари і ринки". — Київ: КНТЕУ, 2013. — Вип. 1(15). — С. 70–86.
 12. *Тутельян В. А., Вялков А. И., Разумов А. Н.* и др. Научные основы здорового питания. — М.: Издательский дом "Панорама", 2010. — 816 с.
 13. *Федін А. І.* Оксидантний стрес і застосування антиоксидантів в неврології [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://medic.ua/bolezn/oksidantnyiy-stress-i-primenenie-antioksidantov-v-neurologii/>.
 14. *Юдина Т. В., Ракитский В. Н., Егорова М. В., Скальный А. В.* Микроэлементный и антиоксидантный статус человека: развитие современных методических проблем донозологической диагностики // Микроэлементы в медицине. — 2003. — 4, № 1. — С. 7–11.
 15. *De Whalley C. V., Rankin S. M., Hoult J. R. S.* Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages // Biochem Pharmacol. — 1990. — 39. — P. 1743–1750.
 16. *Deen D.* Metabolic syndrome: Time for action // Am. Fam. Physician. — 2004. — 69. — P. 2875–2882.
 17. *Dhakashinamoorthy S., Long D. J. II, Jaiswal A. K.* Antioxidant regulation of genes Rencoding enzymes that detoxify xenobiotics and carcinogens // Cur. Topics in Cellular Regulation. — 2000. — 36. — P. 201–216.
 18. *Morimitsu Y.* Antioxidative compounds in spices and herbs // J. Food Hyg. Soc. Japan. — 2001. — 42, № 2. — P. 63–70.
 19. *Sebastian A., Frassetto L. A., Sellmeyer D. E.* et al. Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — 76. — P. 1308–1316.

Надійшла 16.02.2016

АЛИМЕНТАРНЫЙ ФАКТОР В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

П. А. Карпенко, Д. В. Федорова, Т. Л. Быкова*

Киевский национальный торгово-экономический
университет, 02156 Киев

*Государственное заведение "Поликлиника № 2"
Государственного управления делами, 01014, Киев

Обсуждаются проблемы роли алиментарного фактора в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом. Каждое проявление метаболического синдрома (висцеральное ожирение, атеросклеротические поражения сосудов,

дислипидемия, повышенное артериальное давление, гипергликемия и др.) требует соответствующей коррекции в лечебном питании, хотя в большинстве случаев эти проявления наблюдаются одновременно у одного пациента. В связи с этим, по нашему мнению, перспективным является поиск путей адекватности химического состава рационов питания лиц с метаболическим синдромом с учетом кислотно-щелочного равновесия их организма. Предлагается при составлении суточных лечебных рационов питания учитывать ощелачивающие или закисляющие свойства отдельных продуктов питания. Приведены основные требования по составлению индивидуального рациона питания при метаболическом синдроме.

ALIMENTARY FACTOR IN TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

P. A. Karpenko, D. V. Fedorova, T. L. Bykova*

The Kyiv National University of Trade and Economics,
02156 Kyiv

*State Enterprise "Polyclinics № 2 SDA", 01014 Kyiv

The role of nutrition in the treatment of patients with metabolic syndrome is discussed. Each metabolic syndrome manifestation (visceral obesity, atherosclerotic vascular lesions, dyslipidemia, elevated blood pressure, hyperglycemia, etc.) requires nutrition correction. It is very often that all of the listed manifestations can be observed in one patient at the same time. Therefore, in our opinion, it is a promising finding ways adequacy of the chemical composition of diet people with metabolic syndrome based on acid-base balance of the body. It is offered daily in the preparation of therapeutic diets to consider alkalinizing or acidizing properties of certain foods. The basic requirements for the preparation of individual diet and metabolic syndrome are presented.

Відомості про авторів

Київський національний торговельно-економічний університет

Кафедра технологій та організації ресторанного господарства

П. О. Карпенко — професор кафедри, д.м.н. (karpenkopa@jandex.ru)

Д. В. Федорова — доцент кафедри, к.т.н.

ДЗ "Поліклініка № 2" ДУС

Т. Л. Бикова — лікар-дієтолог

**О. П. Чагаровський, Ю. В. Гавалко*, Л. Л. Синєок*,
М. С. Романенко*, Н. С. Наумчук***

*Товариство з обмеженою відповідальністю "Хр. Хансен Україна",
08130 Київ*

**Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарєва
НАМН України", 04114 Київ*

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕНКОВІЙ ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ЛЮДЕЙ ЛІТНЬОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРОБІОТИЧНИХ КУЛЬТУР

Обстежено 70 осіб літнього віку (60–74 років) з метаболічним синдромом (МС), які були розподілені на 3 групи: 1 контрольна) — хворі з МС та без дисбактеріозу кишечника (20 осіб), 2 (основна) — хворі з МС та дисбактеріозом кишечника (41 особа), 3 (додаткова) — хворі з МС та без дисбактеріозу кишечника (9 осіб). Всі обстеженні основної та додаткової груп отримували пробіотичні культури в дозі не менше $3,0 \cdot 10^8$ КУО *Bifidobacterium lactis BB12* та $1,3 \cdot 10^8$ КУО *Lactobacillus acidophilus LA5* тричі на день під час їжі протягом 30 діб. В основній групі показано статистично значиме зниження рівнів загального холестерину, ліпопротеїнів низької густини, індексу атерогенності і підвищення рівня ліпопротеїнів високої густини. Крім того, у пацієнтів, які до початку дослідження мали рівень тригліциридів вище 1,7 ммоль/л, вони також статистично значимо знижувались. У пацієнтів, які мали рівень глюкози до початку дослідження вище 5,5 ммоль/л, він практично не змінювався під впливом пробіотичних культур, а при вихідному рівні глюкози нижче 5,5 ммоль/л він підвищувався в межах вікової норми. У додатковій групі не виявлено статистично значимих змін значень біохімічних показників та ліпідограми, хоч і відзначається тенденція до зниження ліпопротеїнів низької густини, індексу атерогенності і підвищення рівня ліпопротеїнів високої густини. Таким чином, прийом пробіотичних культур *Lactobacillus acidophilus LA5* та *Bifidobacterium*

lactis BB12 сприяє покращенню метаболічного профілю у людей літнього віку з метаболічним синдромом, що особливо виражено при наявності дисбактеріозу кишечника.

Ключові слова: люди літнього віку, метаболічний синдром, дисбактеріоз кишечника, ліпідний та вуглеводний обмін, корекція, пробіотики.

На сьогодні відомо, що мікрофлора кишечника людини за своїм значенням у підтримці гомеостазу не поступається будь-якому іншому життєво важливому органу [1]. Вагомий внесок вона робить і в забезпечення регуляції ліпідного та вуглеводного обмінів [7]. Так виявлено, що порушення кишкової мікрофлори зустрічається у 90 % хворих на серцево-судинні захворювання [3], а надмірний бактеріальний ріст і транслокація кишкової флори призводять до активації системного запалення, яке сприяє розвитку хронічної серцевої недостатності [16]. *Y. Kawai* та співавт. (1981) виявили, що нормальнa мікрофлора пригнічує вікове збільшення сироваткового рівня тригліциєрідів у експериментальних щурів [15]. У той же час, корекція мікрофлори пробіотиками дозволяє покращити ліпідний профіль навіть на фоні прийому статинів, в першу чергу за рахунок підвищення рівня ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) [5]. А прийом культур *Lactobacillus acidophilus LA5* та *Bifidobacterium lactis BB12* пацієнтами із цукровим діабетом II типу дозволяє достовірно знизити рівень холестерину і ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) [12], а також рівень глюкози натще та покращити антиоксидантний захист [13].

З віком, за даними багатьох авторів, відбуваються зміни видового складу бактерій в кишечнику і в першу чергу співвідношення бактерій різних родів [9]. Так виявлено, що при старінні відбувається зниження числа життєздатних бактерій роду *Bacteroides*, що пояснюється прийомом великої кількості антибіотиків протягом життя [14]. Натомість збільшується число та видове різноманіття молочнокислих бактерій [16, 17]. Здатність лактобацил виживати після антибіотикотерапії підкреслює їх цінність в якості пробіотиків, особливо при антибіотик-асоційованій діареї. Проте наявність численних плазмід, транспозонів і вставок послідовностей у різних лактобацил може потенційно забезпечити механізми поширення генів стійкості до антибіотиків в кишковій екосистемі [18].

Важливим і корисним родом мікроорганізмів товстого кишечника є біфідобактерії. Зменшення їх кількості є одним із найбільш значущих змін в кишечнику людей літнього віку [8]. Це може сприяти зниженню імунної реакції та підвищенню чутливості до кишкових інфекцій.

Цікаво, що серед довгожителів зменшується кількість ентеробактерій, біфідобактерій і бактероїдів та достовірно збільшується число клостридій ($P < 0,05$). Разом з тим, кількість лактобацил не відрізнялась від такої у людей літнього віку, хоча при цьому були виявлені особливості субпопуляції лактобацил. Також особливістю довгожителів була наявність штаму *Bifidobacterium longum*, оскільки він виявлявся у всіх обстежених старше 100 років [11].

Дослідження співробітників Інституту геронтології серед довгожителів Абхазії також показали, що у них у товстому кишечнику міститься значно більше молочнокислих і біфідобактерій, ніж у недовгожителів, чому також сприяє молочно-рослинна спрямованість раціону харчування [4]. Така мікрофлора була сформована протягом багатьох поколінь завдяки особливостям способу життя та харчування. У довгожителів вона формується з раннього дитинства і залишається незмінною протягом всього життя, що сприяє високому рівню їх здоров'я.

Отже, стан мікрофлори людини, в першу чергу кишечника, є на гальним питанням геронтології. Визначення її впливу на стан здоров'я та розвиток різноманітних захворювань може стати поштовхом до розробки нових методів профілактики і лікування різноманітних захворювань, а також попередження передчасного старіння організму. Серед розмаїття пробіотичних бактерій особливої уваги заслуговують лактобактерії і біфідобактерії, оскільки, будучи складовими нормальної мікрофлори кишечника людини, вони крім того мають доведену пробіотичну активність. Саме тому використання лакто- і біфідобактерій у вигляді пробіотиків може мати значний позитивний вплив на стан здоров'я та сприяти сповільненню темпів старіння.

Метою нашої роботи стало вивчення ефективності використання штамів *Lactobacillus acidophilus LA5* та *Bifidobacterium lactis BB12* для корекції метаболічних факторів ризику (показників ліпідного та углеводного обмінів) у людей літнього віку з метаболічним синдромом.

Обстежувані та методи. Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Програма дослідження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті і ухвалені на засіданні комітету з медичної етики ДУ "Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України" (протокол № 6 від 21 березня 2014 р.). Свое добровільне рішення на участь у дослідженні пацієнт підтвердив підписом у формі інформованої згоди.

Обстежено 70 осіб літнього віку (60–74 років) з метаболічним синдромом (MC), з яких відібрано 41 людина з дисбактеріозом кишечника. Всі обстежені з дисбактеріозом, а також 9 людей літнього віку з MC без дисбактеріозу кишечника отримували пробіотичні культури в дозі не менше $3,0 \cdot 10^8$ КУО *Bifidobacterium lactis BB12* та $1,3 \cdot 10^8$ КУО *Lactobacillus acidophilus LA5* тричі на день під час їжі протягом 30 діб. Таким чином, було сформовано 3 групи обстежених: 1 (контрольна) — хворі з MC та без дисбактеріозу кишечника, які не приймали пробіотичні культури та обстежувались лише на початку дослідження (20 осіб); 2 (основна) — хворі з MC та дисбактеріозом кишечника, які приймали пробіотичні культури (41 особа); 3 (додаткова) — хворі з MC та без дисбактеріозу кишечника, які також приймали пробіотичні культури (9 осіб).

Протягом всього періоду дослідження забороняється прийом пробіотиків та пребіотиків, прокінетиків, спазмолітиків, гангліоблокаторів, транквілізаторів, антацидів, послаблюючих та закріплюючих препаратів,

нестероїдних протизапальних препаратів чи гормональних глюкокортикоїдних препаратів, антибактеріальних, імунотропних і вітамінних препаратів та добавок. Прийом холестеринзнижуючих препаратів дозволяється за умови їх призначення не менше ніж за 3 місяці до включення в дослідження, а також незмінного режиму дозування та прийому препаратів протягом всього періоду дослідження.

Для встановлення наявності дисбактеріозу кишечника (чи його виключення) всім обстеженим було проведено бактеріологічне дослідження калу на дисбактеріоз з видовою ідентифікацією виділених мікроорганізмів на напівавтоматичному приладі *MiniAPI* (*BioMerieux*, Франція). Дослідження проводилось в ТОВ "Український лікувально-діагностичний центр" згідно з договором № 3/4-14 від 7.05.14. Для цього збирався ранковий кал у стерильний контейнер, що щільно закривався, і в максимально короткі строки (не більше 2–3 год) доставлявся в лабораторію.

Загальний аналіз крові проводили вранці натщесерце. У пацієнта брали зразок венозної крові об'ємом 0,5 мл в спеціальну пробірку з ЕДТС. У подальшому за допомогою гематологічного аналізатора *ABX 60* (*ABX Diagnostics*, Франція) в автоматичному режимі проводили визначення показників периферичної крові.

При біохімічному аналізі крові визначали такі показники: креатинін, сечовина, сечова кислота, загальний білок, глюкоза натще, ліпідограмма. Дослідження також проводили вранці натщесерце після дотримання пацієнтом низькоожирової та низьковуглеводної дієти не менше доби. Для аналізу в скляну пробірку відбиралось близько 10 мл венозної крові. З отриманого зразка шляхом центрифугування отримували плазму, яка використовувалась для подальшого дослідження. Аналіз проводили в напівавтоматичному режимі за допомогою біохімічного аналізатора *Avtolab 18* (*Mannheim Boehringer*, Німеччина).

Стандартний глюкозотерантний тест проводили на початку дослідження всім обстеженим та у кінці дослідження — пацієнтам з виявленим порушенням толерантності до глюкози. Методика передбачала проведення аналізу крові на рівень глюкози вранці натще, потім пацієнт приймав стандартну дозу глюкози (75,75 г), розчинену в воді кімнатної температури об'ємом 200–250 мл. В подальшому визначали рівень глюкози в крові через 60 та 120 хв.

Статистичну значимість відмінностей показників між групами оцінювали з використанням *t*-критерію Крамара — Уелча (модифікація *t*-критерію Стьюдента для виборок з різною дисперсією). Статистичну значимість відмінностей показників до та після лікування оцінювали з використанням *t*-критерію для зв'язаних виборок.

Результати та їх обговорення. До початку лікування показники загального аналізу крові між групами достовірно не відрізнялись, лише група з дисбактеріозом кишечника мала статистично значимо вищі рівні лейкоцитів, однак ці зміни були в межах нормальних показників (табл. 1). Показники біохімічного аналізу крові також достовірно не відрізнялись між

групами до початку лікування, лише група з дисбактеріозом кишечника мала вищі показники загального холестерину, ЛПВГ та ЛПНГ (табл. 2).

Таблиця 1
Показники загального аналізу крові обстежених груп під впливом культур *Bifidobacterium lactis BB12* та *Lactobacillus acidophilus LA5*, $M \pm m$

Показник	Контрольна група ($n = 20$)	Додаткова група (без дисбактеріозу кишечника, $n = 9$)		Основна група (дисбактеріоз кишечника, $n = 41$)	
		до лікування	зсув після лікування	до лікування	зсув після лікування
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	$4,29 \pm 0,08$	$4,46 \pm 0,16$	$-0,12 \pm 0,05 ^*$	$4,37 \pm 0,07$	$0,05 \pm 0,04$
Гемоглобін, $\text{г}/\text{л}$	$130 \pm 3,04$	$134 \pm 3,64$	$-2,67 \pm 1,53$	$134 \pm 1,91$	$0,09 \pm 1,55$
Кольоровий показник	$0,91 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,01$	$-0,01 \pm 0,01$
Гематокрит	$0,383 \pm 0,01$	$0,393 \pm 0,01$	$-0,13 \pm 0,12$	$0,393 \pm 0,005$	$-0,001 \pm 0,001$
Середній об'єм еритроцитів, мм^3	$89 \pm 1,02$	$88,3 \pm 1,82$	$1,2 \pm 0,68 ^*$	$90 \pm 0,67$	$-1,09 \pm 0,6$
Вміст гемоглобіну в еритроциті, нг	$30,3 \pm 0,35$	$30,3 \pm 0,83$	$-1,29 \pm 1,18$	$30,8 \pm 0,30$	$-0,38 \pm 0,22 ^*$
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, нг	$34,0 \pm 0,2$	$34,2 \pm 0,4$	$-0,5 \pm 0,4$	$34,2 \pm 0,1$	0
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,57 \pm 0,25$	$5,82 \pm 0,37$	$0,60 \pm 0,31 ^*$	$6,3 \pm 0,23 *$	$0,16 \pm 0,22$
Лімфоцити, %	$32,3 \pm 1,93$	$33,1 \pm 1,94$	$-0,81 \pm 1,49$	$33,7 \pm 1,16$	$-0,51 \pm 0,89$
Моноцити, %	$4,9 \pm 0,33$	$4,98 \pm 0,34$	$0,55 \pm 0,42$	$5,4 \pm 0,33$	$-0,10 \pm 0,33$
Гранулоцити, %	$62,7 \pm 2,13$	$61,9 \pm 1,85$	$0,98 \pm 1,61$	$60,8 \pm 1,31$	$0,61 \pm 1,01$
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	$228 \pm 9,18$	$249 \pm 15,6$	$-8,33 \pm 14,63$	$243 \pm 6,82$	$6,85 \pm 4,58$
ШОЕ, $\text{мм}/\text{год}$	$13,4 \pm 2,12$	$14,8 \pm 2,35$	$0,63 \pm 1,63$	$14,2 \pm 1,35$	$2,23 \pm 0,85 ^*$

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем, достовірність зсуву: # — $P < 0,05$.

Після вживання пробіотичних культур в групі з дисбактеріозом спостерігалось статистично значиме зменшення об'єму гемоглобіну в еритроцитах та тенденція до зменшення середнього об'єму еритроцитів та кольорового показника. В групі без дисбактеріозу спостерігалось статистично значиме зниження кількості еритроцитів та збільшення середнього об'єму еритроцитів (див. табл. 2). Однак, враховуючи ці показники до лікування, можна сказати, що спостерігається їх нормалізація, тобто вони наблизялися або зрівнювались з показниками контрольної групи (див. табл. 2). Ці зміни можуть бути пов'язані з покращенням засвоєння вітамінів і мінеральних речовин в кишечнику (в першу чергу *B₁₂* і фолієвої кислоти) на фоні покращення стану кишкової мікрофлори і відповідно нормалізації еритропоезу. Також в групі з дисбактеріозом кишечника статистично значимо збільшувалась швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), що може бути пов'язано зі стимуляцією імунної системи та збільшення секреції імуноглобулінів [2].

Серед біохімічних показників (див. табл. 2) в групі з дисбактеріозом під впливом пробіотичних культур достовірно збільшувалась концент-

рація загального білка в плазмі крові. Відзначено і статистично значиме зменшення концентрації креатиніну при недостовірному зниженні рівнів сечової кислоти.

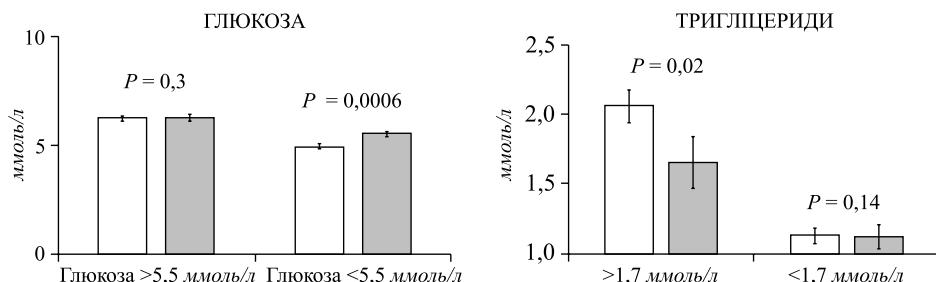
Таблиця 2
Показники біохімічного аналізу крові та ліпідограми обстежених груп під впливом культур *Bifidobacterium lactis BB12* та *Lactobacillus acidophilus LA5*, $M \pm m$

Показник	Контрольна група ($n = 20$)	Додаткова група (без дисбактеріозу кишечника, $n = 9$)		Основна група (дисбактеріоз кишечника, $n = 41$)	
		до лікування	зсув після лікування	до лікування	зсув після лікування
Загальний білок, г/л	71,3 ± 1,13	73,3 ± 3,5	0,33 ± 3,03	72,7 ± 0,80	2,08 ± 1,12 *
Глюкоза натхесерце, ммоль/л	5,56 ± 0,17	5,80 ± 0,26	0,30 ± 0,34	5,78 ± 0,15	0,27 ± 0,11 **
Сечовина, ммоль/л	5,26 ± 0,36	5,17 ± 0,47	0,81 ± 0,69	5,74 ± 0,33	-0,08 ± 0,35
Сечова кислота, мкмоль/л	290,4 ± 21,2	270,3 ± 20,4	-4,36 ± 43,10	275,7 ± 10,3	-0,59 ± 8,88
Креатинін, мкмоль/л	78,1 ± 3,79	72,2 ± 3,13	3,78 ± 4,72	75,2 ± 2,73	-6,94 ± 2,82 **
Загальний холестерин, ммоль/л	5,37 ± 0,27	5,86 ± 0,59	0,04 ± 0,32	6,06 ± 0,20 *	-0,34 ± 0,19 *
Тригліциди, ммоль/л	1,21 ± 0,08	1,33 ± 0,18	0,20 ± 0,20	1,34 ± 0,08	-0,11 ± 0,08
Холестерин ліпо-протеїнів високої густини, ммоль/л	1,26 ± 0,04	1,24 ± 0,10	0,13 ± 0,13	1,35 ± 0,05	0,09 ± 0,04 *
Холестерин ліпо-протеїнів низької густини, ммоль/л	3,6 ± 0,28	4,3 ± 0,48	0,05 ± 0,29	4,13 ± 0,19	-0,36 ± 0,18 *
Індекс атерогенності	4,35 ± 0,25	5,04 ± 0,42	-0,18 ± 0,49	4,65 ± 0,19	-0,57 ± 0,16 ***

Примітки: * — $P < 0,02$ порівняно з контролем, достовірність зсуву: # — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$.

Роль порушень мікробіоценозу кишечника в розвитку метаболічних порушень виявлені в роботах багатьох авторів. Так, *S. Brugman* та співавт. (2006) стверджують, що санация кишечника антибіотиками позитивно впливає на вуглеводний обмін через зменшення надмірної антигенної стимуляції імунної системи і, відповідно, системного запалення [10]. Використання пробіотиків також сприяє покращенню ліпідного обміну, в першу чергу за рахунок підвищення ЛПВГ [5].

Що стосується рівня глюкози в плазмі крові натхе, то в нашому дослідженні відзначено статистично значиме його підвищення під впливом пробіотичних культур (див. табл. 2). При більш детальному аналізі виявлено, що у пацієнтів які мали рівень глюкози до початку дослідження вище 5,5 ммоль/л він практично не змінювався під впливом пробіотичних культур (рисунок). Натомість у пацієнтів, які мали рівень глюкози до початку дослідження нижче 5,5 ммоль/л він підвищувався в межах вікової норми (див. рис.). Дана особливість може бути пов'язана з покращенням всмоктування моносахаридів при нормалізації кишкової мікрофлори [6].



Зміна концентрації глюкози та тригліцеридів в плазмі крові під впливом пробіотичних культур в залежності від їх рівня до початку лікування: білі стовпчики — до лікування, сірі стовпчики — після лікування.

В групі з дисбактеріозом під впливом пробіотичних культур значно змінилися і значення показників ліпідограми (див. табл. 2). А саме, статистично значимо знизились рівні загального холестерину, ЛПНГ та індекс атерогенності і підвищився рівень ЛПВГ. Крім того, при детальному аналізі виявлено, що у пацієнтів, які до початку дослідження мали рівень тригліцеридів вище 1,7 ммоль/л, вони також статистично значимо знижувались (див. рис.). В групі без дисбактеріозу з МС (додатковій) не виявлено статистично значимих змін значень біохімічних показників, хоча і відзначається тенденція до зниження ЛПНГ і індексу атерогенності та підвищення рівня ЛПВГ (див. табл. 2).

Таблиця 3

Результати стандартного глюкозотolerантного тесту, ммоль/л ($M \pm m$)

Показник	Обстежені з порушенням толерантності до вуглеводів (n = 6)			Обстежені з поліпшеним показниками після лікування, (n = 4)			Обстежені без поліпшення показників після лікування, (n = 2)		
	до лікування	Δ після лікування	P	до лікування	Δ після лікування	P	до лікування	Δ після лікування	P
Натоще-серце	6,54 ± 0,18	-0,01 ± 0,37	0,48	6,4 ± 0,25	0,13 ± 0,47	0,40	6,78 ± 0,21	-0,30 ± 0,81	0,39
60 хв	10,4 ± 0,97	0,26 ± 0,89	0,39	10,2 ± 1,57	0,43 ± 1,44	0,39	10,7 ± 1,35	0,01 ± 1,23	0,50
120 хв	9,06 ± 0,35	-0,65 ± 0,83	0,23	9,3 ± 0,45	-1,86 ± 0,46	0,01	8,5 ± 0,43	1,76 ± 0,51	0,09

Значне покращення ліпідограми можна пояснити покращенням стану кишкової мікрофлори та зменшенням гнилісних процесів і, як наслідок, зменшенням навантаження на печінку та покращенням її роботи. Більш виражені зміни ліпідного профілю в людей з дисбактеріозом порівняно з людьми без нього підтверджують важливість мікрофлори кишечника в розвитку порушень ліпідного обміну та необхідність використання пробіотиків у лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією.

За результатами глюкозотolerантного тесту виявлено, що під впливом пробіотичних культур зростає рівень глюкози в плазмі крові через

1 год. після навантаження глюкозою, але через 2 год. її рівень став нижчим, ніж до лікування, хоча ці зміни були статистично незначимими. Однак з усіх обстежених з порушеню толерантністю до вуглеводів покращення вуглеводного обміну спостерігалось в 67 %. Як видно з табл. 3, у пацієнтів з покращенням показників вуглеводного обміну рівень глюкози в плазмі крові через 2 год. не лише достовірно зменшувався, але й досягав значень нормальних показників, що свідчить про нормалізацію толерантності до глюкози.

Тенденція до підвищення рівня глюкози через 1 год. після навантаження глюкозою може свідчити про покращення всмоктування моносахаридів, якому сприяє нормалізація кишкової мікрофлори [6]. Це також підтверджує зроблене вище припущення про причину підвищення рівня глюкози натоще в межах вікової норми.

Розподіл пацієнтів на групи з позитивним ефектом пробіотичних культур і без нього дозволив показати достовірні зміни толерантності до глюкози. Натомість неефективність пробіотичних культур у частині пацієнтів з порушеню толерантністю до глюкози може бути викликана іншими причинами розвитку порушень вуглеводного обміну, не пов'язаними з дисбактеріозом кишечника, наприклад при первинному інсулінодефіциті внаслідок хронічного панкреатиту.

Таким чином, під впливом пробіотичних культур у людей літнього віку з метаболічним синдромом спостерігалось покращення еритропоезу, стану ліпідного та вуглеводного обмінів. Ці зміни свідчать, що нормалізація мікрофлори товстого кишечника є неодмінною умовою ефективного лікування пацієнтів з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Використання пробіотичних культур *Lactobacillus acidophilus LA5* та *Bifidobacterium lactis BB12* дозволить не лише покращити стан шлунково-кишкового тракту, але й може значно зменшити ризик ускладнень серцево-судинної патології.

Список використаної літератури

1. Ардатская М. Д., Минушкин О. Н., Иконников Н. С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. — М., 2004. — 42 с.
2. Гавалко Ю. В., Романенко М. С., Синеок Л. Л. та ін. Вплив пробіотиків на реактивність і резистентність організму осіб похилого віку з метаболічним синдромом // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 3. — С. 22–28.
3. Гриневич В. Б., Захарченко М. М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2003. — № 3. — С. 13–20.
4. Квасников Е. И., Григоров Ю. Г., Коваленко Н. К. и др. Молочнокислые бактерии пищеварительного тракта и питание долгожителей Абхазии // Микробиологический журнал. — 1984. — № 3. — С. 11–18.
5. Льнявина В. М. Изменения липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с дисбиозом кишечника; метаболические эффекты пробиотиков: Автореф. дис. ... к.м.н. — СПб., 2009. — 19 с.

6. *Tkač C. M.* Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза. — Киев: ООО "Твиса ЛТД", 2014. — 149 с.
7. *Ahmad M. S., Krishnan S., Ramakrishna B. S. et al.* Butyrate and glucose metabolism by colonocytes in experimental colitis in mice // Gut. — 2000. — **46**. — P. 493–499.
8. *Benno Y., Nakao H., Uchida K. et al.* Impact of the advances in age on the gastrointestinal microflora of beagle dogs // J. Vet. Med. Sci. — 1992. — **54**. — P. 703–706.
9. *Bornside G. H.* Stability of human fecal flora // Am. J. Clin. Nutr. — 1978. — **31**. — P. 5141–5144.
10. *Brugman S., Klatter F. A., Visser J. T. et al.* Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat: is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? // Diabetologia. — 2006. — **49**, № 9. — P. 2105–2108.
11. *Drago L., Toscano M., Rodighiero V. et al.* Cultivable and pyrosequenced fecal microflora in centenarians and young subjects // J. Clin. Gastroenterol. — 2012. — **46**. — P. 81–84.
12. *Ejtahed H. S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al.* Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus // J. Dairy Sci. — 2011. — **94**, № 7. — P. 3288–294.
13. *Ejtahed H. S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al.* Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients // Nutrition. — 2012. — **28**, № 5. — P. 539–543.
14. *Hopkins M. J., Macfarlane G. T.* Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection // J. Med. Microbiol. — 2002. — **51**. — P. 448–454.
15. *Kawai Y., Suegara N., Yazawa K.* Intestinal microflora and aging: age-related change of lipid metabolism in germ-free and conventional rats // Mech. Ageing Dev. — 1981. — **16**, № 2.— P. 149–58.
16. *Mitsuoka T.* Intestinal flora and aging // Nutr. Rev. — 1992. — **50**. — P. 438–446.
17. *Mitsuoka T., Hayakawa K.* The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis*-group and *Clostridium difficile* // Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. — 1972. — **261**. — P. 43–52.
18. *Woodmansey E. J.* Intestinal bacteria and ageing // J. Appl. Microbiol. — 2007. — **102**. — P. 1178–1186.

Надійшла 15.02.2016

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО
И ВУГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИЧЕСКИХ КУЛЬТУР**

А. П. Чагаровский, Ю. В. Гавалко*, Л. Л. Синеок*,
М. С. Романенко* Н. С. Наумчук*

Общество с ограниченной ответственностью
"Хр. Хансен Украина", 08130 Киев

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

Обследовано 70 человек пожилого возраста (60–74 лет) с метаболическим синдромом (МС), которые были подразделены на 3 группы: 1 (контрольная) — пациенты с МС без дисбактериоза кишечника (20 чел.), 2 (основная) — пациенты с МС и дисбактериозом кишечника (41 чел.), 3 (дополнительная) — пациенты с МС без дисбактериоза кишечника (9 чел.). Все обследованные основной и дополнительной групп получали пробиотические культуры в дозе не менее $3,0 \cdot 10^8$ КОЕ *Bifidobacterium lactis BB12* и $1,3 \cdot 10^8$ КОЕ *Lactobacillus acidophilus LA5* три раза в день во время еды в течение 30 сут. В основной группе показано статистически значимое снижение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности и повышение уровня липопротеинов высокой плотности. Кроме того, у пациентов, которые до начала исследования имели уровень триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, они также статистически значимо снижались. У пациентов которые имели уровень глюкозы до начала исследования выше 5,5 ммоль/л, он практически не менялся под влиянием пробиотических культур, а при исходном уровне глюкозы ниже 5,5 ммоль/л он повышался в пределах возрастной нормы. В дополнительной группе не выявлено статистически значимых изменений значений биохимических показателей и липидограммы, хотя и отмечается тенденция к снижению липопротеинов низкой плотности, индекса атерогенности и повышение уровня липопротеинов высокой плотности. Таким образом, прием пробиотических культур *Lactobacillus acidophilus LA5* и *Bifidobacterium lactis BB12* способствует улучшению метаболического профиля у людей пожилого возраста с метаболическим синдромом, что особенно выражено при наличии дисбактериоза кишечника.

CORRECTION OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN THE ELDERLY WITH METABOLIC SYNDROME USING PROBIOTIC CULTURES

A. P. Chagarovsky, Yu. V. Gavalko*, L. L. Sineok*,
M. S. Romanenko*, N. S. Naumchuk*

LLC "Chr.Hansen Ukraine", 08130 Kyiv

*State institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Altogether 70 elderly subjects aged 60–74 years with metabolic syndrome (MS) took part in the study. They were divided into 3 groups: group 1 (control) — elderly subjects with MS and without intestinal dysbiosis ($n = 20$), group 2 (basic) — elderly subjects with MS and intestinal dysbiosis ($n = 41$), group 3 (additional) — elderly subjects with MS and without intestinal dysbiosis ($n = 9$). All of them received probiotic cultures in the dose of 3.0×10^8 of CFU *Bifidobacterium lactis BB12* and 1.3×10^8 of CFU *Lactobacillus acidophilus LA5* three times a day with meals for 30 days. The followings were tested: bacteriological examination of feces for dysbacteriosis with specific identification of isolated microorganisms; hematology; blood chemistry; and standard oral glucose tolerance test. After the use of probiotic cultures, there was a significant decrease in the total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol and atherogenic index and an increase level of high density lipoprotein (HDL) in the gr.1 patients. In addition, those of them who at baseline had triglyceride levels higher 1.7 mmol/l, they were also statistically decreased. The patients whose baseline glucose level was higher than 5.5 mmol/l, it practically did not change under the influence of probiotic cultures, while at the baseline glucose level less than 5.5 mmol/l it increased within age norm. Also, we registered a statistically significant increase of the total protein and a decrease of the blood serum creatinine level. In the additional group there were no statistically significant changes in the biochemical parameters and lipid profile, although a tendency was seen in lowering of LDL and atherogenesis index and increasing of HDL. Based on the results of the glucose tolerance test, 67% of study patients showed improved glucose tolerance, namely decrease of blood glucose to normal levels after 2 hours of glucose (75.75 g) administration. Summing up, intake of the probiotic cultures *Lactobacillus acidophilus LA5* b and *Bifidobacterium lactis BB12* promotes metabolic profile improvement in the elderly patients with metabolic syndrome, being especially pronounced in the presence of intestinal dysbiosis.

Відомості про авторів

ТОВ "Хр. Хансен Україна"

О. П. Чагаровський — ген. директор, д.т.н.

ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України"

Лабораторія геродієтетики

Ю. В. Гавалко — зав. лаб., к.м.н. (gavalko@mail.ru)

Л. Л. Синеок — гол.н.с., к.м.н.

М. С. Романенко — с.н.с., к.м.н.

Н. С. Наумчук — зав. клінічної лабораторії інституту

А. Й. Лабінський, Г. Б. Лабінська

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
МОЗ України, 79070 Львів*

ВІЛЬНИЙ РЕЖИМ ХАРЧУВАННЯ НА ВИМОГУ В ЛІКУВАННІ ПОСТПРАНДІАЛЬНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ (за даними копрологічних методів оцінки харчування)

Вивчали вплив інноваційної дієти з вільним режимом харчування за вимогою лікування хворих на постпрандіальний дистрес-синдром. Раціон забагачували баластними та жовчогінними речовинами з мануальним масажем зони хребта, яка відповідає за іннервацию епігастральної ділянки. У призначений дієті дотримувались принципу роздільного харчування, який передбачав окреме вживання білкової та вуглеводної їжі (без їх змішування). Призначали вільний прийом їжі без жодного режиму при настанні стійкого почуття голоду. Проводили копрологічний аналіз калу до переведу пацієнтів на інноваційну дієту і режим та через десять діб після нього. Проводилося в основному мікроскопічне дослідження калу. Досліджувалися залишки неперетравленої їжі, наявність або відсутність м'язової і сполучної тканини, вміст жиру та жирних кислот, крохмалю. Після переведу на інноваційну дієту в усіх пацієнтів спостерігалося покращення самопочуття та об'єктивного стану. У більшості з них повністю зникли патологічні симптоми. При мікроскопії калу спостерігали різке зниження кількості пацієнтів з підвищеним вмістом неперетравлених решток їжі та жирів (до 32%). Інноваційна дієта з вільним режимом харчування "за біоритмами" може ефективно застосовуватися при лікуванні функціональних розладів травлення.

Ключові слова: вільний режим, роздільне харчування постпрандіальний дистрес-синдром, копрологічне дослідження.

Кожний четвертий мешканець розвинутих країн скаржиться на довготривалий біль та дискомфорт у верхніх відділах живота. Як свідчать літературно-статистичні дані, поширеність функціональних гастроентерологіч-

них розладів серед населення світу висока та коливається від 19 до 41 %. Але за медичною допомогою звертається тільки частина хворих [1, 3, 10]. Функціональні розлади травлення загалом та постпрандіальний дистрес-синдром, зокрема проявляється диспептичним або бальовим синдромами в епігастральний ділянці при відсутності запальних деструктивних та інших морфологічних змін верхніх відділів травного тракту. Складні механізми функціональних розладів пов'язані з тим, що гастродуоденальна зона представляє собою перехрестя шляхів, на якому зустрічаються 3 різних потоки: харчової маси, закисленої та обробленої шлунковим вмістом; соку підшлункової залози, бікарбонати якого залужнюють поступаючий із шлунка хімус, а ферменти надзвичайно активно продовжують травну функцію; жовчі, яка забезпечує активацію ліпази підшлункової залози, емульгацію жирів та рухову активність дванадцятипалої кишki. Взаємодія цих основних потоків регулюється складними механізмами гормональної та нервової системи (ролі серотоніненергічної сигнальної системи та гормонального профілю хворого: соматостатин, мотілін, гастрин, секретін, холецистокінін-панкреозимін та ін.). Сила замикання піlorичного отвору залежить від ступеня закислення вмісту шлунка. Порушення надходження їжі в кишечник також можливе при спастичному скороченні м'язів, затримці виділення соку підшлункової залози та жовчі.

Щодо порушень надходження їжі в кишечник є модифікована нами теорія, яка базується на механізмах зміни біологічного ритму настання стійкого почуття голоду, а саме на готовності шлунково-кишкового тракту приймати і розщеплювати їжу. Коли людина вживає їжу без попереднього стійкого почуття голоду, а тільки тому, що настав час обіду або вечірі, або "за компанію" в організмі не відбувається процесу перистули, екскреції травних залоз та повного розщеплення окремих інгредієнтів їжі [4, 9]. Таке явище може спостерігатись внаслідок тимчасового гальмування умовного рефлексу, виробленого на певну годину режиму харчування другою сигнальною нервовою системою під впливом емоційно-психологічного біоритму при несприятливих соціальних факторах. У людей на відміну від ссавців добре розвинута друга сигнальна нервова система, яка працює не тільки за умовними рефлексами, а в більшій мірі за складними психологічно-інформаційними біоритмами [5]. Найпростішим прикладом такого біоритму є інформація (частіше негативного плану при соціальних негараздах в суспільстві), яка викликає такі еферентні імпульси другої сигнальної нервової системи, які тимчасово змінюють умовний рефлекс прийняття їжі і такій людині не хочеться їсти хоча і настав час обіду. В такому разі не слід приймати їжу, так як організм більше потратить калорій на виведення нерозщеплених речовин з організму, ніж мав би отримати від спожитої їжі. Звідси випливає правило: вживати їжу тільки при настанні стійкого почуття голоду. Саме ці міркування лягли в основу наших досліджень.

Обстежувані та методи. Під нашим спостереженням знаходилось 57 хворих на постпрандіальний дистрес-синдром віком від 32 до 55 років. Усі пацієнти скаржилися на біль або відчуття дискомфорту в над-

черевній ділянці: неприємні відчуття тривалої затримки їжі в шлунку ("стоїть шлунок", "зупинився шлунок"), почуття важкості або переповнення шлунка незалежно від об'єму прийнятої їжі. З об'єктивних клінічних проявів частіше спостерігалися болючість при пальпації в епігастральній ділянці, нерідко вона локалізувалася відповідно до проекції антравального відділу шлунка, без наявності змін при глибокому дослідженні пацієнта. Діагноз встановлювався тільки тоді, коли виключалась можливість органічної патології, яка могла проявлятися диспептичними симптомами. Тому пацієнтів підбирали після проведеного фіброгастроскопії та уреазного тесту. Крім цих основних досліджень, які дозволяють провести диференційний діагноз між морфологічними змінами та функціональними порушеннями шлунка, враховували наявність так званих симптомів тривоги, які виключають діагноз функціональних розладів згідно з Римськими критеріями. Тобто в обстежених пацієнтів не спостерігалось підвищення температури тіла, лихоманки, немотивованого схуднення, прогресуючої дисфагії, ознаки анемії, калових мас чорного кольору чи інших ознак наявності крові у випорожненнях пацієнта, зміни в загальному аналізі крові (зниження рівня гемоглобіну, наявність лейкоцитозу, прискореної швидкості осідання еритроцитів. Але в більшості випадків патологію супроводжували різні невротичні розлади (депресія, іпохондрія, астенія та порушення мозкового кровообігу в виді початкових проявів транзиторних ішемічних атак). У всіх хворих спостерігались відчуття неприємного постпрандіального переповнення після прийому звичайної кількості їжі та швидке перенасичення, що випереджає закінчення регулярного прийому їжі. Ці прояви були щоденні протягом останніх 3 місяців з початком захворювання не менше 6 місяців. У більшості спостерігалось здуття живота у верхній його ділянці або постпрандіальна нудота, або значна відрижка. У декількох пацієнтів спостерігався періодичний біль, який мав інколи гострий характер, але без ретростернального компонента. Найчастіше їжа індукувала або зменшувала біль. Лікування в класичних випадках проводиться комплексно і включає режим харчування, передбачає 6-кратний прийом їжі, лікування невротичних розладів та медикаментозну терапію, спрямовану на нормалізацію функціонального стану шлунка та кишечника. Але, враховуючи те, що таке лікування в багатьох випадках є неефективне, ми вирішили застосувати інноваційне нетрадиційне лікування в виді переводу хворих на інший режим харчування, а саме вільний прийом їжі без жодного режиму при настанні стійкого почуття голоду [4, 9]. В окремих пацієнтів стійке почуття голоду наступало лише один раз в день у різні години кожного дня, що пацієнти пов'язували з мінливими умовами роботи та стресовими ситуаціями. У всіх пацієнтів відміняли психотропні засоби та інші препарати різної фармакологічної спрямованості. Також відміняли кислотосупресивну терапію, так як вона залишається малоекспективною. Використання блокаторів H_2 -гістамінових receptorів (фамотидін, низатидін, рексатидін та ін.) не перевищує рівня плацебо [8]. Замість прокінетиків, які безпосередньо впливають на один з основних механізмів диспепсії —

порушення моторної функції шлунка — ми застосували немедикаментозну стимуляцію перистальтики шляхом збільшення в раціоні баластних та жовчогінних речовин з мануальним масажем зони хребта, яка відповідає за іннервацию епігастральної ділянки. У призначений дієті дотримувались принципу роздільного харчування, який передбачав окрім вживання білкової та вуглеводної їжі (без їх змішування), причому після вживання вуглеводної їжі допускалась перерва до 20 хвилин, а після білкової — до 2–3 годин.

Усім хворим до призначення інноваційного режиму харчування і через тиждень після переходу на інший режим проводився копрологічний аналіз, який дозволяє оцінити стан мікрофлори кишечника, петретравлючу здатність і ферментну активність шлунка, підшлункової залози і кишечника, роботу жовчного міхура, швидкість проходження їжі по травному тракту, наявність запальних процесів у кишечнику. Зразки калу отримували при природній дефекації. Не допускалося застосування клізм (мінімум за дві доби до забору матеріалу) і прийому проносних засобів (не менше трьох діб). Перед здачею аналізу (за 2–3 доби) було рекомендовано відмовитися від прийому препаратів, які можуть вплинути на склад калу. До таких препаратів належать активоване вугілля (може вплинути на забарвлення випорожнення), препарати вісмуту, пілокарпіну, будь-які ректальні супозиторії. Кілька днів пацієнти дотримувалися дієти з обмеженням вживання продуктів, що мають проносні або закріплюючі властивості і здатні викликати підвищене газоутворення або вливати на колір калу. Збирання калу на копрологічне дослідження проводилось безпосередньо перед здачею зразка в лабораторію. Чим менше часу проходить після дефекації, тим точніше будуть результати. Від моменту забору зразка до попадання його в лабораторію проходило не більше 6 годин, так як мікробіологічний склад може змінитися, і це вплине на результати. Зібраний зразок до здачі в лабораторію поміщали в пластикову або скляну, щільно закриту тару. При копрологічному аналізі калу проводилося в основному його мікроскопічне дослідження. Досліджувалися залишки неперетравленої їжі, наявність або відсутність м'язової і сполучної тканини, вміст жиру та жирних кислот, крохмалю, мікрофлори, епітелію, лейкоцитів, еозинофілів. У здорової людини в калі майже відсутні жири і жирні кислоти, м'язова і сполучна тканина, крохмаль. Містяться поодинокі лейкоцити, невелика кількість солей жирних кислот (мила) і різна кількість рослинної клітковини.

Результати та їх обговорення. Після переводу хворих на інноваційну дієту у всіх пацієнтів спостерігалось покращення самопочуття та об'єктивного стану. У більшості з них повністю зникли симптоми тривалої затримки їжі в шлунку ("стойть шлунок", "зупинився шлунок"), почуття важкості або переповнення шлунка незалежно від об'єму прийнятої їжі. При копрологічному дослідженні у третини хворих до переводу їх на нову дієту спостерігався тістоподібний кал, що є свідченням порушення секреторної функції підшлункової залози або застою жовчі. У решти хворих кал був кашоподібний пухкий або у вигляді твердих кульок.

Рідкий кал буває при прискореній евакуації вмісту товстого кишечника і при бродильній диспепсії. Кал у формі твердих кульок характерний для запорів. При мікроскопічному дослідженні калу майже у всіх хворих (85 %) виявляється завищений вміст залишків неперетравленої їжі, незначна кількість м'язової і сполучної тканини, вміст жиру, жирних кислот та крохмалю (рис. 1).

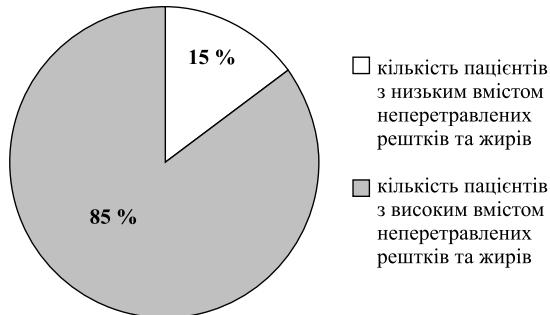


Рис. 1. Оцінка (копрологічна) харчування до призначення вільного режиму.

Після призначення інноваційного режиму харчування та дієти з підвищеним вмістом "баластичних" речовин та дотриманням роздільного харчування на десятий день повторили копрологічне дослідження. При мікроскопії калу спостерігали різке зниження кількості пацієнтів із підвищеним вмістом неперетравлених рештків їжі та жирів (до 32 %). Форма та вигляд калових мас теж нормалізувались у більшості пацієнтів (рис. 2).

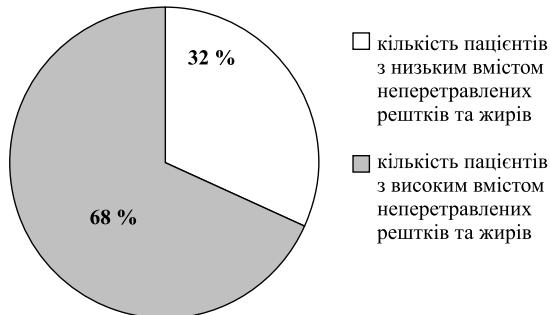


Рис. 2. Оцінка (копрологічна) харчування після призначення вільного режиму

Однак порівняно з показниками в контрольній групі людей величини вмісту або відсутності неперетравлених решток їжі і жирів в калі після переводу пацієнтів на інноваційні режими та дієти харчування хоча і не стали повністю такими, як у здорових людей, але значно покращали (рис. 3). Можливо, при більш тривалому спостереженні за пацієнтами після призначення інноваційного режиму харчування та дієти можна сподіватись на ще вищу ефективність застосованої методики.



Рис. 3. Оцінка (копрологічна) харчування в контрольній групі.

Аналізуючи результати копрологічного дослідження у хворих із постпрандіальним дистрес-синдромом, кислуватий запах пояснюється бродильними явищами при аліментарній диспепсії. Поява деякої кількості жирних кислот у калі та неперетравлених рештків є характерною для порушення надходження жовчі та, як наслідок цього, порушення травлення в тонкому кишечнику, що цілком імовірно пов'язано з бродильною диспепсією при постпрандіальному дистрес-синдромі. Покращення стану хворих та даних копрологічного дослідження при лікуванні інноваційним режимом харчування та дієтою, описанаючи вище, ми пов'язуємо з нормалізацією процесів екскреції жовчі та панкреатичного соку. А саме, при настанні стійкого почуття голоду, імовірно готовність екскреторної функції при поступленні їжі в кишечник є вищою, ніж за звичайного режиму харчування. Призначення паралельно роздільного харчування, на нашу думку, вирівнює процеси різниці pH у різних відділах гастроудоенальної зони. А саме, при розщепленні вуглеводів, яким необхідна лужна pH, шлунок залишається нейтральним, і соляна кислота та пепсин практично не виділяються, внаслідок чого вуглеводна їжа майже транзитом проходить у дванадцятипалу кишку. Якщо ж вуглеводи змішуються з білками, то шлунок виділяє кислотний вміст і закриває пілорус на білковий подразник, нейтралізуючи і припиняючи процеси розщеплення вуглеводів, що і спричинює їх наступне бродіння та гниття. Призначене нами роздільне вживання вуглеводної та білкової їжі, вочевидь, запобігає цим негативним процесам. При такій дієті прості і легкі вуглеводи рекомендовано вживати окремо від білкової їжі, або не менше ніж 2–3 години після білкової їжі, враховуючи термін її перебування у шлунку.

Висновки

1. Вільний режим харчування за вимогою в лікуванні в комплексі із роздільним харчуванням та дієтою, збагаченою баластними речовинами, значно покращують об'єктивний стан хворих та показники копрологічного дослідження при лікуванні постпрандіального дистрес-синдрому.
2. Інноваційна дієта з вільним режимом харчування за вимогою в лікуванні може ефективно застосовуватися при лікуванні функціональ-

них розладів травлення, зокрема постпрандіального дистрес-синдрому як у відділеннях гастроентерології, так і в санаторно-курортних умовах лікарями-дієтологами.

Список використаної літератури

1. *Бабак О. Я., Чекман І. С., Степанов Ю. М. та ін.* Функціональна диспепсія: сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику та лікування // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — 30, № 4. — С. 102–105.
2. *Гапонова О. Т.* Гендерно-вікові особливості нейрограмональних та психосоматичних розладів у хворих з функціональною диспепсією // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — 36, № 4. — С. 16–19.
3. *Головченко О. І., Самолова О. І.* Ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* при функціональній диспепсії // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — 23, № 3. — С. 50–55.
4. *Лабінський А. Й.* Лікування судинних захворювань бджолами, п'явками та дієтою. Апітерапія, грудотерапія, нутріціологія. — Львів: "Аверс", 2014. — 102 с.
5. *Нечипоренко И. П., Малиновская Н. Н., Шевченко И. Н. и др.* Основы биоритмологии: учебное пособие / Под общей ред. В. В. Абрамова. — Днепропетровск: Лира, 2014. — 131 с.
6. *Фадеєнко Г. Д., Черненко В. В.* Функціональні гастродуоденальні розлади // Харченко Н. В., Бабак О. Я. Гастроентерологія. — К., 2007. — С. 113–126.
7. *Циммерман Я. С.* Римские критерии-III синдрома функциональной гастро-дуоденальной диспепсии // Клин. мед. — 2008. — № 4. — С. 59–65.
8. *Черненко В. В.* Функциональная диспепсия: современный взгляд на проблему // Здоров'я України. — 2007. — № 20/1. — С. 32–33.
9. *Шаталова Г. С.* Целебное питание, Серия: Классика оздоровления. Теория и практика. — Изд.: Вектор, 2014. — 416 с.
10. *Clouse R. E., Mayer E. A., Aziz Q. et al.* Functional abdominal pain syndrome // Gastroenterology. — 2006. — 130. — P. 1492–1497.

Надійшла 17.02.2016

СВОБОДНЫЙ РЕЖИМ ПИТАНИЯ ПО ТРЕБОВАНИЮ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТПРАНДИАЛЬНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА (по данным копрологических методов оценки питания)

А. И. Лабинский, Г. Б. Лабинская

Львовский национальный медицинский университет
им. Даниила Галицкого МЗ Украины, 79070 Львов

Изучали влияние инновационной диеты со свободным режимом питания по требованию в лечении больных постпрандиальным дистресс-синдромом. Рацион обогащали балластными и желчегонными веществами с мануальным массажем зоны позвоночника, которая отвечает за иннервацию эпигастральной области. В пред назначенной диете придерживались принципа раздельного питания, который предусматривал отдельное употребление белковой и углеводной пищи (без их смешивания). Назначали свободный прием пищи без обязательного режима при наступлении устойчи-

вого чувства голода. Проводили копрологический анализ кала до перевода пациентов на инновационную диету и через десять сут. после него. Проводилось в основном микроскопическое исследование кала. Исследовались остатки непереваренной пищи, наличие или отсутствие мышечной и соединительной ткани, содержание жира и жирных кислот, крахмала. После перевода больных на инновационную диету у всех наблюдалось улучшение самочувствия и объективного состояния. В большинстве из них полностью исчезли патологические симптомы. При микроскопии кала наблюдали резкое снижение количества пациентов с повышенным содержанием непереваренных остатков пищи и жиров (до 32 %). Инновационная диета со свободным режимом питания "по биоритмам" может эффективно применяться при лечении функциональных расстройств пищеварения.

EFFICACY OF FREE DIETARY REGIMEN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTPRANDIAL DISTRESS SYNDROME

A. I. Labinsky, G. B. Labinskaia

Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ministry of Health Ukraine, 79070 Lviv

The influence of innovative diet with free on request diet regimen in the treatment of patients with postprandial distress syndrome was investigated. The diet was enriched with ballast and cholagogue substances with separate intake of protein- and carbohydrate-containing food stuffs. The patients received a manual massage of the spine zone which is responsible for innervation of epigastric area. Prescribed was a free meal at onset of stable feeling of hunger. Coprological analysis of faeces was made prior to transfer of patients to innovative diet and ten days thereafter. Conducted was mostly microscopic examination of faeces. The remains of undigested food, the presence or absence of muscle and connective tissue, fat and fatty acids, starch were studied. After transfer of patients to innovative diet the number of patients with increased content of undigested remains of food and fat decreased to 32%, there was an objective improvement of health status) in all patients. Pathological symptoms disappeared in the majority of them. Innovative diet with free on request diet regimen can be used effectively for treatment of functional digestive disorders.

Відомості про авторів

Кафедра реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО

А. Й. Лабінський — доцент кафедри, к.м.н. (Lajboxnet@gmail.com)

Г. Б. Лабінська — асистент кафедри

Т. Г. Бакалюк

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України, 46000 Тернопіль

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЄТИЧНОЇ КОРЕНЦІЇ В КОМПЛЕКСІ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Обстежено 84 пацієнти віком від 60 до 74 років з первинним остеоартрозом (OA), яких було розподілено на 2 групи залежно від зміни раціону харчування після санаторно-курортного етапу реабілітації. При оцінці ефективності модифікованої терапії встановлено, що під впливом дієтичної корекції відбувається зменшення надлишкової маси тіла, нормалізація показників вуглеводного та ліpidного обмінів, сповільнення процесів ремоделювання субхондральної кістки. Також достовірно позитивно була динаміка щодо зниження рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 β) та підвищення протизапального цитокіну інтерлейкіну-10. Відзначена позитивна динаміка значень показників якості життя за рахунок покращення здатності до пересування в просторі, зменшення болю і дискомфорту та збільшення повсякденної активності. Проведені дослідження дозволяють рекомендувати запропоновану схему дієтичної корекції як доступний і ефективний метод відновного лікування хворих літнього віку на OA із супутньою патологією, він не дає ускладнень, покращує якість життя.

Ключові слова: дієтична корекція, остеоартроз, літній вік, реабілітація.

Враховуючи демографічне становище та його вплив на економіку, особливої актуальності набуває пошук та розробка заходів щодо забезпечення збереження здоров'я, підвищення працездатності, збільшення активного життя літніх людей. У глобальному масштабі визнано, що характер харчування має важливий вплив на загальну смертність і захво-

ріюваність, і його роль у збільшенні тривалості життя була об'єктом великих наукових досліджень [3, 12].

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України розробило та затвердило 18.02.2013 "Методичні рекомендації для консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування". При підготовці Методичних рекомендацій фахівцями МОЗ були використані результати тих наукових робіт, які стосувались вивчення раціонів харчування окремих груп населення, а також були враховані глобальні та регіональні рекомендації ВООЗ та досвід інших країн. Головною концептуальною відмінністю сучасних рекомендацій від традиційних підходів є те, що харчування будь-якої людини, у тому числі дієтичне, базується на чотирьох головних складових: адекватності енергетичним витратам, збалансованості за вмістом найважливіших продуктів та нутрієнтів, безпечності їжі та максимально можливого збереження задоволення від її споживання. Економічно вигідне для суспільства правильне здорове харчування, яке зберігає здоров'я, відіграє важливу роль у попередженні захворювань сучасної людини.

Остеоартроз (ОА) є одним із найбільш поширеніх захворювань опорно-рухового апарату, особливо в осіб старшої вікової групи (у кожної третьої літньої людини, досягаючи 70 % серед осіб, старших 65 років). Проблема ОА в останні роки набула великого медико-соціального значення. Це зумовлено поширеністю хвороби, швидким розвитком функціональних, а відтак і органічних порушень, особливо при ураженні суглобів нижніх кінцівок, зростанням показників тимчасової та стійкої втрати працездатності, істотним зниженням якості життя пацієнтів [3, 4, 6].

Під час природного старіння настають інволютивні зміни в сполучній тканині, зокрема в сухожилках, зв'язках, хрящах, кістковій тканині, а також у стінках судин, м'язах [3, 6]. Таким чином старіння організму сприяє виникненню та накопиченню хвороб. При обстеженні у осіб літнього та старечого віку діагностують від трьох до п'яти різних захворювань. Сучасна людина похилого віку — унікальний клінічний феномен з погляду наявності і поєднання у неї різноманітних по характеру і перебігу захворювань, які конкурують за своєю прогностичною значимістю та впливові на якість життя. ОА відносять до захворювань з високим рівнем коморбідності, причому встановлено, що пацієнти з ОА мають значно вищий ризик розвитку коморбідних станів, ніж пацієнти, які ОА не страждають [5, 7]. Клінічний досвід і дані численних публікацій свідчать про те, що ОА часто поєднується з такою соматичною патологією: артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом, захворюваннями легенів (хронічні обструктивні захворювання легень), шлунково-кишкового тракту та остеодефіцитом (остеопенія, остеопороз — ОП). На фоні коморбідності надлишкове та нерациональне призначення ліків без врахування особливості їх взаємодії може привести до різкого зростання ймовірності розвитку небажаних ефектів терапії і погіршання стану пацієнта.

На думку багатьох авторів, зв'язок ОА з іншими захворюваннями може бути зумовлений як загальними патогенетичними механізмами, так і іншими зовнішніми факторами. Одним із них є неспецифічне запалення, яке відіграє ключову роль при багатьох хворобах у людей похилого віку [7]. Останні дослідження показали, що між кістковою та хрящовою тканинами існують загальні та залежні механізми взаємодії [32]. У патогенезі ОА велика роль відводиться імунним порушенням, зокрема ролі прозапальних цитокінів, які активують катаболічні процеси не тільки в хрящовій тканині, а й в субхондральній кістці та інших структурах суглоба. Дані літератури свідчать, що інтерлейкін 1 β ($IL-1\beta$) і, можливо, туморнекротизуючий фактор-альфа ($TNF\alpha$) — головні медіатори деструкції суглобових тканин при ОА, також прозапальні цитокіни сприяють дозріванню та активації остеобластів і підвищенню кісткової резорбції [8, 25]. Встановлена роль оксиду азоту (NO) в патогенезі ОА [32], а саме одна з ізоформ NO-сінтази — індукційна NO-сінтаза ($iNOS$), яка відіграє важливу роль у реалізації фагоцитозу і запалення, може привести безпосередньо до патологічних змін у суглобах. В хондроцитах $iNOS$ індукується цитокінами, особливо $IL-1\beta$ і $TNF\alpha$, стимулюючи власне вироблення, що призводить до прогресуючого руйнування суглобного хряща. Катаболічна дія $IL-1\beta$ проявляється в його здатності стимулювати вироблення хондроцитами і синовіоцитами NO, здатного пошкоджувати позаклітинний матрикс. Крім того, NO, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора $IL-1\beta$, сам активує $IL-1$. Вищевикладене свідчить про різноманіття патофізіологічного впливу прозапальних цитокінів та NO на катаболізм хряща та субхондральної кістки [9].

Не потребує додаткового пояснення факт, що важливим фактором ризику розвитку ОА та коморбідних станів є нераціональне харчування. Діетотерапія — один із перспективних підходів до модуляції ризику хвороб старіння. Харчування є складним фізико-біохімічним процесом, залежно від кількісних та якісних особливостей продуктів харчування істотно змінюються значення показників обміну речовин, функціональна активність різних органів і систем. Харчові речовини, які поступають в організм, асимілюються в ході обміну речовин, проходять через складну систему органів травлення, трансформуються під дією ферментів травних секретів, всмоктуються у кишечнику, потрапляють в циркулюючі рідини і стають енергетичним і пластичним матеріалом, який диференційовано використовується організмом при необхідності [1, 2].

Деякі інгредієнти в продуктах харчування мають важливе значення для хрящової тканини, а також мають вирішальний вплив на перебіг ОА [27]. Найбільш важливою харчовою складовою, яка впливає на формування суглобового синдрому, є надлишок жиру, що повністю узгоджується із сучасними поглядами на окремі аспекти патогенезу ОА. Ряд досліджень свідчить про підвищений рівень накопичення ліпідів та дисбаланс катаболічних та анаболічних процесів у кістковій тканині у пацієнтів із вказаною формою патології. Зменшення вмісту тваринних жирів у раціоні і відповідне збільшення вмісту вуглеводів можуть бути

корисними по відношенню до мінімізації хронічного болю, який складає основу клінічної картини ОА, і навпаки, вживання "нездороної їжі", у тому числі з високим вмістом жиру і цукру, може посилити прояви захворювання [15].

Білки є важливим структурним компонентом кістки, необхідним для формування її органічного матриксу. Дефіцит споживання білка має серйозні наслідки для цілісності кісткової тканини, це пов'язано зі зменшенням кісткоутворення і підвищеннем кісткової резорбції, що призводить до збільшення скелетної крихкості. Крім того, недостатнє споживання білка впливає на нервово-м'язову систему, порушуючи координацію руху та знижуючи м'язову масу і силу [10]. Регулюючий вплив білків на кальцієвий обмін відбувається на рівні нирок за рахунок зміни екскреції кальцію — надмірне споживання протеїнів є фактором ризику підвищеної його екскреції [23]. Виявлено позитивна кореляція між споживанням білків тваринного походження і екскрецією кальцію в різних вікових групах як у чоловіків, так і у жінок на відміну від рівня споживання білків рослинного походження. Таким чином, встановлено, що надмірне споживання протеїнів, особливо багатьох амінокислотами, які містять сульфатні групи, може значно збільшити екскрецію кальцію із сечею, особливо в літньому віці [23]. Достатній рівень споживання білків сприяє підвищенню вмісту інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1), який має позитивний вплив на кісткову тканину [10].

Загальновідомо, що рівень надходження кальцію в організм з віком знижується — по-перше, через порушення процесів всмоктування кальцію в кишечнику і, по-друге, через те, що погіршується абсорбційна спроможність кишечника. У нещодавно проведених метааналізах показано, що мінеральна щільність кісткової тканини (МШКТ) безпосередньо залежить від надходження в організм білка — при його збільшенні МШКТ збільшується на 2–4 %. Така тенденція особливо добре помітна у літніх пацієнтів, які додатково отримують препарати кальцію і вітаміну D [11].

В похилому віці також спостерігається дефіцит вітаміну D, це обумовлено недостатнім споживанням продуктів із вмістом вітаміну D та зниженою сонячною інсоляцією [29]. Небагато харчових продуктів містять вітамін D або збагачені ним [35], тому основною причиною дефіциту вітаміну D є недостатнє перебування людини на сонці. Також факторами ризику розвитку дефіциту вітаміну D серед населення України є жіноча стать, ожиріння (ІМТ > 35 кг/м²), дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,5 кг/м²), зимова пора року та проживання не в Південному регіоні країни. Внаслідок дефіциту вітаміну D знижується всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику, через що підвищується рівень паратгормону (ПТГ), який, в свою чергу, збільшує резорбцію кістки [10], при цьому загальний рівень кальцію в сироватці крові знаходиться в межах норми за рахунок мобілізації кальцію з кісткової тканини та підвищеного виведення фосфору нирками [20]. Опосередковане ПТГ підвищення активності остеокластів викликає зниження загальної МШКТ, внаслідок чого розвиваються остеопенія й остеопороз [28].

Рекомендації щодо модифікації харчування або додаткового прийому окремих інгредієнтів хворими старше 50 років на ОА або які мають фактори ризику багатьох захворювань є практично у всіх настановах: *EULAR* (2003, 2005, 2007, 2013), *OARSI* (2010), *ACR* (2012). При цьому відзначено, що обмеження вживання тваринних жирів, включення в раціон достатньої кількості овочів та фруктів, зернових, адекватне вживання кальцію та вітаміну D традиційно вважаються важливими складовими здорового способу життя у будь-якому віці. У численних дослідженнях було показано, що дієта і деякі компоненти харчування позитивно впливають на супутні захворювання, характерні для літнього населення та на процес старіння [1, 8, 24, 30, 31]. Деякі продукти — такі, як темний шоколад, червоне вино, горіхи, боби, авокадо позиціонуються як омолоджуючі продукти харчування у зв'язку з їх антиоксидантними та протизапальними властивостями [12]. Харчові речовини, які мають сприятливий профіль безпеки, вже давно викликають інтерес для можливої модифікації захворювання. Дієтичні макро- та мікронутрієнти — такі, як білки та амінокислоти, поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), вітаміни і деякі мінерали не тільки забезпечують нормальній перебіг біологічних процесів, але мають можливість впливати на структуру та функцію суглобів [15, 27]. Симптоми ОА зменшуються при вживанні омега-3 і омега-6 жирних кислот, також при вживанні цих компонентів зменшується потреба в нестероїдних протизапальних препаратах [14]. ПНЖК здійснюють протизапальну дію, гальмують катаболічні та стимулюють анabolічні процеси в хрящовій тканині [15]. Клінічні випробування [21] показали покращення стану та збільшення фізичної працездатності у хворих похилого віку на ОА при вживанні омега-3 ПНЖК.

Багаточисленні дослідження свідчать про вплив на перебіг ОА та інших нутрієнтів, а саме про збільшення споживання вітаміну C, який є в багатьох фруктах та овочах — зменшує ризик втрати хряща та прогресування ОА [18]. Дієтичне споживання антиоксидантів (селен і вітамін C) сприяли зміні швидкості ходьби, а комбінація ПНЖК з антиоксидантами має виражену протизапальну дію та впливає на фізичну працездатність [22].

Останні дослідження показують, що фітофлавоноїди, поліфеноли і біофлавоноїди, які є природними сполуками, містяться у фруктах, чаї, спеціях, вині та овочах, володіють протизапальною та антикатаболічною діями, захисними ефектами проти окисного стресу і можуть змінювати симптоми ОА [34]. Зелений чай є одним з найбільш часто споживаних напоїв у світі і є багатим джерелом поліфенолів із сильними антиоксидантними властивостями [13]; при експериментальних дослідженнях було встановлено, що екстракт зеленого чаю сповільнював прогресування ОА. Також плоди гранату використовуються в традиційній медицині для лікування запалення та бальового синдрому при різних захворюваннях, включаючи артрит. Гранати мають сильні антиоксидантні властивості у зв'язку з високим вмістом розчинних поліфенолів [33]. Як показало експериментальне дослідження [16], гранатовий сік покращує стан хрящової тканини при ОА.

Отже, для кісткового та хрящового метаболізму в похилому віці велике значення має характер харчування, оскільки існує тісний зв'язок між раціоном харчування та станом кісткової та хрящової тканини. Оскільки остеопороз та низька кісткова маса в даний час оцінюються як серйозна загроза тривалості життя у хворих похилого віку, у профілактиці та лікуванні цих станів ключову роль відіграє правильне харчування.

В 2011 р. були переглянуті рекомендації Міжнародної асоціації остеопорозу з профілактики ОП — зроблено акцент на ролі раціонального харчування у профілактиці остеопоротичних переломів, основу якого складає адекватне надходження в організм не тільки кальцію і вітаміну D, а й білків, які є основою органічного матриксу кісткової тканини. Що ж стосується осіб похилого віку, то, згідно з цими рекомендаціями, слід зменшити споживання тваринних білків до 50 %, віддаючи перевагу нежирним кисломолочним і рибним продуктам. За рахунок молочних продуктів в організм має надходити біля 30 % білка, це в першу чергу сир, кількість якого в щоденному раціоні літньої людини може становити 100 г [1, 2].

Також для оптимального стану кісткової тканини важливими мікроелементами є кальцій і вітамін D. Кальцій має позитивний вплив на масу кісткової тканини в будь-якому віці. Більш високі дози вітаміну D необхідні для оптимального здоров'я кісток (800–1000 МО/добу) в похилому віці. У більшості випадків особи похилого віку добову потребу у вітаміні D (800 МО) можуть задовольнити при вживанні 1–2 склянок молока та комбінованих вітамінних препаратів (400 МО). Для людей похилого віку молоко і молочні продукти є біологічно доступними, відносно недорогими джерелами кальцію у харчуванні [11]. В осіб з обмеженою рухливістю та зниженим перебуванням на сонці добова потреба у вітаміні D перевищує 800 МО і потребує додаткового його призначення. Кальцій і вітамін D є лише двома з багатьох компонентів у цьому багатофакторному захворюванні [24], тому розуміння взаємозв'язку між поживними речовинами (не тільки кальцієм і вітаміном D, але і іншими, що не були досліджені) є важливим кроком на шляху виявлення профілактичних методів вікової втрати кісткової маси [23].

Таким чином, пошук найбільш адекватного варіанту дієтотерапії для пацієнтів ОА в похилому віці викликає необхідність проведення досліджень у даному напрямку.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу зміни раціону харчування у хворих на ОА в старших вікових групах шляхом дієтичної корекції та проведення оцінки ефективності модифікованої дієтотерапії.

Обстежувані та методи. Відбір хворих для дослідження проводили на санаторно-курортному етапі реабілітації. Курортне лікування займає особливе місце в системі лікувально-профілактичної допомоги хворим старших вікових груп, будучи етапом у системі реабілітації багатьох хронічних захворювань. У порівнянні з медикаментозними засобами природні та штучні фізичні фактори при правильному застосуванні ха-

рактеризуються відсутністю алергічних реакцій, меншою частотою і вираженістю побічних ефектів, можливістю здійснювати позитивний вплив на ряд патологічних процесів та організм у цілому, сприяючи при цьому підвищенню "якості життя", а також мають важливе значення в профілактиці передчасного старіння. Саме в санаторних умовах створені умови для повноцінного дієтичного харчування.

Обстежено 84 пацієнти (75 жінок та 9 чоловіків віком від 60 до 74 років) з первинним ОА, які знаходились на санаторно-курортному етапі реабілітації. Діагноз ОА встановлювали відповідно до клініко-рентгенологічних критеріїв Американської колегії ревматологів [4]. У 19,0 % пацієнтів був поліостеоартроз, у 21,5 % — коксартроз, у 42,8 % — гонартроз, у 16,7 % — артроз інших суглобів. При рентгенографії суглобів у 26 пацієнтів визначили I стадію ОА за *Kellgren-Lawrence*, у 58 — II стадію. Тривалість захворювання з моменту виникнення перших симптомів коливалася від 4 до 20 років, у середньому ($7,97 \pm 0,47$) років. Фактори ризику: у жінок — надмірна маса тіла (37 %) і ранній менопаузальний синдром (41 %), у чоловіків — фізичні перевантаження (39,2 %) і травми (10,7 %). Критеріями включення були такі: вік пацієнтів понад 60 років, тривалість захворювання (після встановлення діагнозу) ≥ 1 року, рівень болю за шкалою ВАШ не більше 40 мм, клініко-рентгенологічна стадія ОА не вище II, функціональна недостатність суглобів I-II ст., а також відсутність діагностованої супутньої патології. У дослідження не ввійшли пацієнти з тяжкими ураженнями внутрішніх органів, здатними вплинути на результати дослідження, а також з вираженими деформаціями суглобів.

Методом рандомізації хворі на ОА були розподілені на дві групи. Відчутної різниці за основними вихідними клініко-функціональними показниками між групами не спостерігалось. Схема лікування між досліджуваними групами відрізнялася лише наявністю після санаторно-курортного лікування в одній з груп запропонованої схеми дієтичної корекції. В першій групі ($n = 40$) пацієнти після санаторно-курортного лікування приймали структуром по 500 мг двічі на день протягом 6 міс., при загостренні — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), серед яких в основному пацієнти застосовували мелоксикам (у дозі 7,5 мг/добу) або німесулід (у дозі 100–200 мг/добу) протягом 7–10 діб. Пацієнти другої групи ($n = 44$) після санаторно-курортного етапу реабілітації також дотримувались тієї ж схеми медикаментозного лікування, але харчувались за індивідуальною програмою. За допомогою анкетування у пацієнтів II групи були виявлені дефекти харчування та запропонована дієтична корекція. При виписці із санаторію хворі отримували пам'ятки щодо подальшого харчування з роз'ясненням програми дієтичної корекції та з практичними рекомендаціями щодо здорового харчування. При цьому підрахунок загальних енергетичних потреб проводився з урахуванням віку, статі та рівня фізичної активності.

Усім пацієнтам до початку дослідження та через 12 міс. було проведено комплексне клінічне та лабораторне обстеження. У обстежених пацієнтів зібрано скарги та анамнез, оцінено стан всіх систем організму та артрологічний статус, визначено ІМТ. Лабораторні дослідження по-

казників ліпідного та вуглеводного обміну, печінкових маркерів активність аланінамінтронсферази (АлАТ), активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), кальцію, фосфору проводили на біохімічному аналізаторі крові "SCREEN MASTER PLUS", дослідження рівня паратормону ПТГ — імуноферментним аналізатором "STAT-FAX 303". Також було проведено визначення рівня прозапального цитокіну $IL-1\beta$ та протизапального цитокіну $IL-10$ у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-наборів ТОВ "УкрмедДон". Для оцінки якості життя використовували міжнародний опитувальник *EuroQol-5D-European Quality of Life instrument (EQ-5D)* [17, 19]. Міжнародний опитувальник *EuroQol* складається з двох частин.

У першій частині пацієнт самостійно оцінює свій стан за 5 параметрами: мобільність, догляд за собою, звичайна активність, біль і дискомфорт, тривога і депресія. В кожному варіанті пацієнти можуть давати три варіанти відповіді: 1 — проблема відсутня, 2 — є певна проблема, 3 — проблема значна. У другій частині опитувальника пацієнти оцінювали стан свого здоров'я в балах від 0 до 100 за ВАШ (так званому термометру), де 0 означає найгірший стан, 100 — найкращий стан здоров'я пацієнта. Ця частина опитувальника представляє собою кількісну оцінку загального статусу здоров'я. При включені в дослідження у пацієнтів проводили оцінку якості життя за допомогою опитувальника *EQ-5D*, у подальшому через 12 міс.

Оскільки основою дієтотерапії у хворих на ОА має бути індивідуальний підхід, тому для правильного вибору продуктів харчування враховували стан шлунково-кишкового тракту, сечовидільної та ендокринної систем, порушення обміну речовин. Основним завданням дієтичного харчування при ОА є забезпечення раціону пацієнта продуктами, які містять усі необхідні речовини (амінокислоти, жири, вуглеводи, клітковина, мінерали, вітаміни) в адекватній дозі та доступній формі. Процеси травлення і засвоєння їжі мають забезпечити гармонійне засвоєння цих нутрієнтів, що дасть змогу уникнути передозувань.

Враховуючи недоліки сучасного харчування (споживання великої кількості вуглеводів, рафінованих продуктів харчування, високий вміст тваринних білків та транс-жирів в денному раціоні, присутність у складі їжі ксенобіотиків та генетично модифікованих організмів), пацієнтам було запропоновано дотримуватись особливого раціону та принципів харчування: зменшення сумарної калорійності їжі, проведення щомісячної сезонної корекції харчування, зменшення до мінімуму кількості споживаної солі, цукру, алкоголю, прийом їжі здійснювати в декілька прийомів, тобто їсти часто і помалу. Сама ж по собі дієта складалась з продуктів, необхідних пацієнту для заповнення дефіциту корисних речовин в організмі. Меню передбачало набір продуктів і страв з обмеженням жирів тваринного походження та простих вуглеводів — в першу чергу цукру та солодких фруктів.

Як джерело білка використовували переважно кисломолочні продукти, бобові (сочевиця, нут, горох, чорна квасоля), гриби, рибу, яйця, горіхи грецькі, насіння соняшника. З простих вуглеводів використову-

вати мед, сухофрукти, свіжі ягоди і фрукти відповідно до сезону. Зі складних вуглеводів використовували сирі та тушковані овочі, каші (ячмінна, пшоняна, гречана, кукурудзяна). Як джерело жирів використовували олії першого холодного відтиску, які додавали безпосередньо у страви — соняшникову, кукурудзяну, оливкову, вершкове масло, сметану, горіхи, насіння соняшника та гарбуза. Вживали кальцієвмісні продукти разом з магніє- та кремнієвмісними продуктами для кращого застосування мікроелементів. Решта потреб мікроелементів для оптимізації здоров'я кісток було забезпеченено за допомогою високого вмісту фруктів та овочів. Згідно з дослідженням [30], здорова дієта, яка містить у собі 5 порцій на день овочів і фруктів, має оптимізувати споживання мікроелементів, необхідних для кісткової тканини.

Крім того пацієнти вживали адекватну індивідуальну дозу води та інших напоїв (з урахуванням добового діурезу, кількості сирих овочів та фруктів, овочевих соків). Разова доза води становила не більше 200 мл. Воду вживали зранку, за 30 хв. до їжі, через 1,5 год. після їжі та перед сном.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми "Microsoft Excel" та "Statistica-10.0". Для показників варіаційного ряду розраховували мінімум, максимум, середню величину (M), стандартну похибку середнього (m). Для порівняння незалежних виборок використовували критерії Вілкоксона — Манна — Уїтні.

Результати та їх обговорення. Динаміка клінічних та лабораторних параметрів в обох групах обстежених пацієнтів з ОА протягом 12 міс. спостереження наведена в табл. 1.

Таблиця 1
Динаміка клінічних та лабораторних параметрів у хворих на ОА протягом 12 міс.
спостереження, $M \pm m$

Показник	I група ($n = 40$)		II група ($n = 44$)	
	перше дослідження	друге дослідження (через 12 міс)	перше дослідження	друге дослідження (через 12 міс)
Біль в суглобах за ВАШ, мм	$35,10 \pm 0,58$	$33,62 \pm 0,58$	$35,68 \pm 0,58$	$28,45 \pm 0,52^*$
ІМТ, kg/m^2	$32,17 \pm 0,43$	$32,75 \pm 0,35$	$32,72 \pm 0,46$	$30,11 \pm 0,44^*$
Глюкоза, $mmоль/л$	$6,08 \pm 0,12$	$6,12 \pm 0,12$	$6,21 \pm 0,12$	$4,76 \pm 0,07^*$
Білірубін загальний, $мкмоль/л$	$23,48 \pm 0,72$	$22,52 \pm 0,46$	$23,41 \pm 0,70$	$17,83 \pm 0,20^*$
АлАТ, од.	$49,25 \pm 1,38$	$44,95 \pm 0,79$	$49,77 \pm 1,35$	$36,88 \pm 0,33^*$
АсАТ, од.	$49,32 \pm 1,40$	$49,92 \pm 1,44$	$48,75 \pm 1,28$	$38,09 \pm 0,49^*$
Холестерин загальний, $ммоль/л$	$6,08 \pm 0,11$	$6,00 \pm 0,12$	$6,19 \pm 0,10$	$4,91 \pm 0,06^*$
Кальцій, $ммоль/л$	$2,15 \pm 0,02$	$2,23 \pm 0,02$	$2,13 \pm 0,02$	$2,30 \pm 0,02$
Фосфор, $ммоль/л$	$0,85 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,01$	$1,04 \pm 0,01$
ПТГ, ng/ml	$81,45 \pm 3,20$	$77,91 \pm 3,03$	$81,57 \pm 4,20$	$57,35 \pm 2,42^*$
<i>IL-1β, ng/ml</i>	$27,60 \pm 1,28$	$21,08 \pm 0,80$	$30,46 \pm 1,49$	$17,54 \pm 0,64^*$
<i>IL-10, ng/ml</i>	$16,05 \pm 0,34$	$20,24 \pm 0,65$	$15,78 \pm 0,34$	$22,29 \pm 0,44^*$

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з першим дослідженням.

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів з ОА, які дотримувались запропонованої схеми харчування після санаторно-курортного етапу реабілітації, на фоні медикаментозного комплексу достовірно ($P < 0,05$) зменшувалась маса тіла, інтенсивність бальового синдрому, також достовірно позитивною була динаміка щодо зниження рівня прозапального цитокіну $IL-1\beta$ та підвищення протизапального цитокіну $IL-10$.

Концентрація кальцію та фосфору у крові хворих на ОА практично не змінювалась, це свідчить про те, що дистрофічні зміни в кістковій тканині у цих хворих відбуваються на фоні неістотних змін кальцій-фосфорного гомеостазу в крові. З урахуванням того, що стан фосфорно-кальцієвого обміну, також як і кісткового ремоделювання, контролюється складною гормональною системою, вивчали рівень ПТГ, оскільки він є одним з основних регуляторів кальцієво-фосфорного обміну; з розвитком дегенеративно-дистрофічних процесів у хрящовій тканині посилюється активація резорбції кісткової тканини. Аналіз результатів показав, що рівень ПТГ під впливом дієтичної корекції порівняно з лікувальним комплексом, який складався лише з медикаментозних препаратів, достовірно знижувався ($P < 0,05$), що дозволяє припустити про сповільнення процесів ремоделювання субхондральної кістки.

Загальна характеристика стану здоров'я обстежених пацієнтів з ОА за даними опитувальника *EQ-5D* наведена в табл. 2.

У всіх хворих на ОА на початку дослідження виявлено проблеми зі здоров'ям різного ступеня вираженості. Найбільше страждають здатність до пересування та повсякденна активність. Це підтверджує дані про те, що ОА у літньому та старчому віці значно знижує значення показників якості життя. Через 12 міс. стан здоров'я за даними опитувальника відрізнявся у двох групах. Позитивна динаміка якості життя була у 63,6 % пацієнтів другої групи ($P < 0,05$) за рахунок покращення здатності до пересування в просторі, зменшення болю і дискомфорту та збільшення повсякденної активності. За даними другої частини опитувальника *EQ-5D*, у більшості хворих була знижена оцінка загального стану здоров'я: в І групі — до $(51,91 \pm 1,07)$ балів, в ІІ — до $(50,65 \pm 1,17)$ балів порівняно з можливим найкращим станом здоров'я.

Через 12 міс після санаторно-курортного етапу реабілітації при повторному тестуванні пацієнтів отримані такі результати. Середнє значення показника якості життя по "термометру" опитувальника *EQ-5D* у пацієнтів І групи становили $(54,76 \pm 1,23)$ балів, в ІІ групі — $(69,28 \pm 0,89)$ балів, ($P < 0,0001$).

В категорії якості життя найбільше всього прореагували на наявність дієтичної корекції категорія "пересування в просторі" — $(1,60 \pm 0,08)$ балів, ($P = 0,00009$), "повсякденна активність" — $(1,68 \pm 0,07)$ балів, ($P = 0,0008$), "біль/дискомфорт" — $(1,92 \pm 0,08)$ балів, ($P = 0,0001$), "тривога/депресія" — $(1,52 \pm 0,08)$ балів, ($P = 0,003$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що у хворих літнього та старчого віку на ОА, які дотримувались після санаторно-курортного лікування дієтологічної корекції і приймали структурномодифікуючі препа-

рати, достовірно покращувалась якість життя протягом 12 міс. Тобто характер харчування є важливим фактором, який впливає на якість здоров'я людини.

Таблиця 2
Динаміка стану здоров'я пацієнтів з ОА за даними опитувальника *EQ-5D, абс. (%)*

Стан здоров'я	I група (<i>n</i> = 40)		II група (<i>n</i> = 44)	
	на початку дослідження	через 12 міс.	на початку дослідження	через 12 міс.
Пересування в просторі				
Немає проблем	9 (22,5)	13 (32,5)	8 (18,2)	21 (47,7)
Є деякі проблеми	31 (77,5)	27 (67,5)	36 (81,8)	23 (52,3)
Не встає з ліжка	0	0	0	0
Самообслуговування				
Немає проблем	25 (62,5)	28 (70)	30 (68,2)	36 (81,8)
Є деякі проблеми	15 (37,5)	12 (30)	14 (31,8)	8 (18,1)
Не може сам митися та одягатися	0	0	0	0
Повсякденна активність				
Немає проблем	7 (17,5)	13 (32,5)	8 (18,3)	19 (43,2)
Є деякі проблеми	29 (72,5)	24 (60)	32 (72,7)	25 (56,8)
Не може виконувати повсякденні справи	4 (10)	3 (7,5)	4 (9)	0
Біль і дискомфорт				
Немає болю та дискомфорту	0	0	0	9 (20,4)
Є невеликий біль та дискомфорт	29 (72,5)	34 (85)	32 (72,7)	32 (72,7)
Є сильний біль та дискомфорт	11 (27,5)	6 (15)	12 (27,3)	3 (6,9)
Тривога та депресія				
Немає тривоги та депресії	7 (17,5)	12 (30)	13 (29,5)	22 (50)
Є невелика тривога та депресія	30 (75)	26 (65)	27 (61,4)	20 (45,5)
Є виражена тривога та депресія	3 (7,5)	2 (5)	4 (9,1)	2 (4,5)
Зміни стану здоров'я за рік				
Покращилося	20	50	28	63,6
Не змінилося	17	42,5	16	36,4
Погіршилося	3	7,5	0	0

Висновки

1. Доведена доцільність застосування дієтологічної корекції харчування у хворих літнього та старчого віку на ОА з метою зменшення темпу прогресування хвороби, надлишкової маси тіла з одночасною нормалізацією показників вуглеводного та ліpidного обмінів.
2. Лікувальне харчування пацієнтів з ОА забезпечує організм всіма речовинами, необхідними для відновлення суглобової тканини та навколосяглобових структур, сприяє процесам детоксикації, відновлення синтетичної функції печінки, клітинного та тканинного метаболізму.

3. Лікування пацієнтів з ОА з використанням модифікованої дієтотерапії є безпечною, зручною для практичного застосування та забезпечує високу прихильність хворих до проведеного лікування.
4. Після роз'яснювальних занять щодо дієтичної корекції на санаторно-курортному етапі реабілітації вдалось змінити харчові звички у літнього населення, що обнадіює, тому що люди цього віку дуже стійкі щодо зміни звичного способу життя.
5. Проведені дослідження дозволяють рекомендувати дієтичну корекцію як доступний і ефективний метод відновлення хворих на ОА ізольовано або із супутньою патологією, що не дає ускладнень та покращує якість життя.

Список використаної літератури

1. Григорьева Н. В. Остеоартроз и питание // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2009. — № 8. — С. 28–33.
2. Григорьева Н. В. Рациональное питание в профилактике и лечении системного остеопороза // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — № 3. — С. 60–70.
3. Казимирко В. К., Коваленко В. Н., Флегонтова В. В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2011. — 724 с.
4. Коваленко В. Н., Борткевич О. П. Остеоартроз. Практическое руководство. — К.: Морион, 2005. — 592 с.
5. Мендель О. И., Наумов А. В., Алексеева Л. И. и др. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф // Укр. ревматол. журн. — 2010. — № 3. — С. 68–73.
6. Поворозник В. В. Заболевания костно-мышечной системы и возраст // Пробл. остеологии. — 2009. — № 4. — С. 6–15.
7. Супрун Э. В. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения // Рациональная фармакотерапия. — 2013. — № 3. — С. 47–52.
8. Akhtar N., Haqqi T. M. Current nutraceuticals in the management of osteoarthritis: a review // Ther. Adv. Musculoskeletal Dis. — 2012. — 3, № 4. — P. 181–207.
9. Blain H., Chavassieux P., Portero-Muzy N., Bonnefond F. Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis // Bone. — 2008. — 43. — P. 862–868.
10. Bonjour Jean-Philippe, Kraenzlin Marius, Levasseur Rygis et al. Dairy in Adulthood: From foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health // J. Am. Coll. Nutr. — 2013. — 32. — P. 251–263.
11. Caroli A., Poli A., Ricotta D. et al. Invited review: Dairy intake and bone health: a viewpoint from the state of the art // J. Dairy Sci. — 2011. — 94. — P. 5249–5262.
12. Chrysohoou C., Stefanidis C. Longevity and Diet. Myth or pragmatism? // Maturitas. — 2013. — 76. — P. 303–310.
13. Csaki C., Mobasher A., Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: Inhibition of IL-1beta-induced NF-kappaB-mediated inflammation and apoptosis // Arthritis Res. Ther. — 2009. — 6, № 11. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://arthritis-research.com/content/11/6/R165>.

14. *Dzielska-Olczak M., Nowak J. Z.* Antiinflammatory therapy in osteoarthritis including omega 3 and omega 6 fatty acids // Pol. Merkur. Lekarski. — 2012. — 32. — P. 329–334.
15. *Guimaraes A. G., Xavier M. A., de Santana M. T.* et al. Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response // Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. — 2012. — 385. — P. 253–263.
16. *Hadipour-Jahromy M., Mozaffari-Kermani R.* Chondroprotective effects of pomegranate juice on monoiodoacetate-induced osteoarthritis of the knee joint of mice // Phytother. Res. — 2010. — 24. — P. 182–185.
17. *Harrison M. J., Davies L. M., Bansback N. J.* et al. The comparative responsiveness of the EQ-5D and SF-6D to change in patients with inflammatory arthritis // Qual. Life Res. — 2009. — 18. — P. 1195–1205.
18. *Henrotin Y., Clutterbuck A. L., Allaway D.* et al. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes // Osteoarthr. Cartilage. — 2010. — 18. — P. 141–149.
19. *Herdman M., Gudex C., Lloyd A.* et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L) // Qual. Life Res. — 2011. — 20. — P. 1727–1736.
20. *Holick M. F.* Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. — 2007. — 357. — P. 266–281.
21. *Hurst S., Zainal Z., Caterson B.* et al. Dietary fatty acids and arthritis // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2010. — 82. — P. 315–323.
22. *Hutchins-Wiese H. L., Kleppinger A., Annis K.* et al. The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women // J. Nutr. Health Aging. — 2013. — 17, Issue 1. — P. 76–80.
23. *Ilich J. Z., Brownbill R. A., Tamborini L.* Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density // Eur. J. Clin. Nutr. — 2003. — 57. — P. 554–565.
24. *Kitchin B. J.* Nutrition counseling for patients with osteoporosis: a personal approach // Clin. Densitom. — 2013. — 16. — P. 426–457.
25. *Kornman K. S.* Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging // Am. J. Clin Nutr. — 2006. — 83, № 2. — P. 475–483.
26. *Langley P., Muller-Schwefe G., Nicolaou A.* et al. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization // J. Med. Econ. — 2010. — 13, № 3. — P. 571–581.
27. *Leong D. I., Choudhury M., Hirsh D. M.* et al. Nutraceuticals: Potential for chondroprotection and molecular targeting of osteoarthritis // Int. J. Mol. Sci. — 2013. — 14. — P. 23063–23085.
28. *Lips P., Hosking D., Lippuner K., Norquistetal J. M.* The prevalence of vitamin D in adequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // J. Intern. Med. — 2006. — 260. — P. 245–254.
29. *Mithal A., Wahl D., Bonjour J.* et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D // Osteoporos Int. — 2009. — 20. — P. 1807–1820.
30. *Nieves J.W.* Osteoporosis: the role of micronutrients // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — 81. — P. 1232–1239.
31. *Rice B. H., Quann E. E., Miller G. D.* Meeting and exceeding dairy recommendations: effects of dairy consumption on nutrient intakes and risk of chronic disease // Nutr. Rev. — 2013. — 71. — P. 209–223.
32. *Richette P., Funk-Brentano T.* What is New on Osteoarthritis Front? // Eur. Musculoskeletal Rev. — 2010. — 5, № 2. — P. 8–10.
33. *Seeram N. P., Adams L. S., Henning S. M.* et al. *In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total

- pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice // J. Nutr. Biochem. — 2005. — **16.** — P. 360–367.
34. Shen C. L., Smith B. J., Lo D. F. et al. Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis // J. Nutr. Biochem. — 2012. — **23.** — P. 1367–1377.
 35. Wicherts I. S., van Schoor N. M., Boeke A. J. et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — **92.** — P. 2058–2065.

Надійшла 12.02.2016

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО
И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРОЗОМ**

Т. Г. Бакалюк

Тернопольский государственный медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины, 46000 Тернополь

Обследованы 84 пациента в возрасте от 60 до 74 лет с первичным остеоартрозом (OA), которые были распределены на 2 группы в зависимости от изменения рациона питания после санаторно-курортного этапа реабилитации. При оценке эффективности модифицированной терапии установлено, что под влиянием диетической коррекции происходит уменьшение избыточной массы тела, нормализация показателей углеводного и липидного обменов, замедление процессов ремоделирования субхондральной кости. Также достоверно положительной была динамика по снижению уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β) и повышению противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Отмечена положительная динамика значений показателей качества жизни за счет улучшения способности к передвижению в пространстве, уменьшение боли и дискомфорта и увеличение повседневной активности. Проведенные исследования позволяют рекомендовать предложенную схему диетической коррекции как доступный и эффективный метод восстановительного лечения больных пожилого возраста OA с сопутствующей патологией, он не дает осложнений, улучшает качество жизни.

**EFFICACSY OF DIETARY CORRECTION IN ACOMPLEX
OF REHABILITATION ACTIVITIES IN ELDERLY PATIENTS
WITH OSTEOARTHROSIS**

T. G. Bakaliuk

SHEE "I. Ya. Gorbachevsky Ternopil State Medical University
Ministry of Health Ukraine, 46000 Ternopil

Examined were 84 patients aged 56–77 with primary osteoarthritis clinico-roentgenological stage I-II, divided in 2 groups depending on change of diet after sanatorium-resort stage of rehabilitation. The results of estimation of modified therapy revealed a decrease of excess body weight, normalization of indexes of carbohydrate and lipid metabolism, deceleration of remodeling processes of subchondral bone induced by dietary correction. Also significantly positive was a dynamics in the decrease of proinflammatory cytokines (interleukin-1b) and increase of antiinflammatory cytokine — interleukin-10. Revealed was a positive dynamics of life quality indices owing to improvement of capacity to move in the space, as well as reduction of pain and discomfort and increase of everyday activity. The results obtained allowed to recommend the proposed chart of dietary correction as an accessible and effective method of rehabilitative treatment of the elderly patients with osteoarthritis and concomitant pathology that does not induce complications and improves life quality.

Відомості про автора

Т. Г. Бакалюк — доцент кафедри медичної реабілітації, к.м.н. (tanita5d@ukr.net)

В. В. Поворознюк, В. Ф. Доценко*, Н. І. Балацька, В. Я. Муц,
Л. Л. Синєок, О. В. Бортнічук*, Ю. В. Гавалко, А. В. Гавриш*,
А. С. Мусієнко, Т. Ю. Солоненко**

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарєва
НАМН України", 04114 Київ*

**Національний університет харчових технологій, 01033 Київ
**ТОВ "інВентівХелс Україна", 01014 Київ*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФОРТИФІКОВАНОГО ХЛІБА У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ДЕФІЦИТОМ ТА НЕДОСТАТНІСТЮ ВІТАМІНУ D

Значне розповсюдження дефіциту вітаміну D серед населення України зумовило створення фортифікованого хліба, який забагачений холекальциферолом в дозі 25 мкг на 277 г продукту. З метою вивчення ефективності корекції дефіциту вітаміну D за допомогою новоствореного продукту було проведено плацебо-контрольоване дослідження із застосуванням 30 жінок постменопаузального періоду віком від 45 до 80 років. Виявлено, що вживання фортифікованого хліба протягом трьох тижнів сприяло достовірному зростанню рівня 25(OH)D ($P < 0,001$), ін tactного паратгормона (іПТГ $P = 0,03$) та іонізованого кальцію ($P = 0,03$) у сироватці крові. Слід відзначити, що вживання фортифікованого хліба сприяло вірогідному підвищенню рівня іонізованого кальцію, проте останній не досягав верхньої межі норми. У групі жінок із дефіцитом вітаміну D середній рівень 25(OH)D у сироватці крові підвищився на 41,2 %, в обстежених із недостатністю вітаміну D рівень 25(OH)D у сироватці крові зріс на 15,6 %, а в осіб із оптимальним рівнем вітаміну D фортифікований хліб не впливав на показник 25(OH)D у сироватці крові. У контрольній групі жінок також не спостерігалося достовірного зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові. Таким чином, створений фортифікований хліб можна розглядати як дієвий засіб для боротьби з дефіцитом та недостатністю вітаміну D.

Ключові слова: фортифікований хліб, дефіцит та недостатність вітаміну D, жінки у постменопаузальному періоді.

© В. В. Поворознюк, В. Ф. Доценко, Н. І. Балацька, В. Я. Муц, Л. Л. Синєок,
О. В. Бортнічук, Ю. В. Гавалко, А. В. Гавриш, А. С. Мусієнко, Т. Ю. Солоненко, 2016.

Фортифікація — це насичення продуктів одним або більше нутрієнтами, які як правило міститься в ньому, з метою запобігання або корекції їх дефіциту [13]. З метою корекції дефіциту вітаміну *D* (ДВД) найчастіше фортифікують молочні продукти (молоко, сир, йогурт), апельсиновий сік, маргарин, готові сніданки зі злакових [5, 6, 7, 9, 12, 14, 15]. Фортифікований хліб також може служити хорошим джерелом вітаміну *D* у зв'язку з його загальним споживанням. Проведене дослідження *V. Mosani* та співавт. показало, що щоденне вживання фортифікованого хліба (добова доза вітаміну *D* — 125 мкг) протягом 12 місяців у людей літнього віку веде до достовірного підвищення рівня 25(OH)*D* у сироватці крові — від $(28,5 \pm 10,8)$ нмоль/л до $(125,6 \pm 38,8)$ нмоль/л та вірогідного збільшення мінеральної щільності кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки ($P < 0,001$) [10].

У плацебо-контрольованому спостереженні *A. M. Natri* та співавт. досліджували ефективність фортифікованого житнього та пшеничного хліба (добова доза 10 мкг вітаміну *D₃*) [11]. Через три тижні у добровольців спостерігалося зростання рівня 25(OH)*D* у сироватці крові на 59–65 %, а у контрольній групі відзначалося його зниження на 1,2 %.

Значне розповсюдження ДВД серед населення України зумовило створення продуктів, збагачених вітаміном *D* [1, 3, 4]. Завдяки тісній співпраці ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України" з Національним університетом харчових технологій було створено робочу групу, в яку ввійшли проф., д.м.н. В. В. Поворознюк, проф., д.т.н. В. Ф. Доценко, д.м.н. Н. І. Балацька, к.м.н. Л. Л. Синеок, доцент, к.т.н. А. В. Гавриш, доцент, к.т.н. В. В. Цирульникова, к.м.н. Ю. В. Гавалко, О. В. Бортнічук, А. С. Мусієнко, В. Я. Муц, та було розроблено перший в Україні фортифікований хліб [2]. Вибір продукту був зумовлений його широким споживанням. Okрім звичайних компонентів до складу фортифікованого хліба ввійшли молочний продукт, лецитин, рослинна олія, пшеничні висівки та вітамін *D*. За технологією даний хліб збагачений холекальциферолом в дозі 25 мкг на 277 г продукту, тобто у добовому об'ємі хліба міститься 25 мкг вітаміну *D*.

З метою дослідження ефективності застосування фортифікованого хліба було проведено клінічне випробування у відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України".

Обстежувані та методи. У дослідження було включено 30 жінок постменопаузального періоду віком від 45 до 80 років. Спостереження проводили від 3 по 24 березня 2014 року.

Критеріями виключення були наявність злюкісних захворювань, ендокринних розладів, які б впливали на кальцієвий обмін або потребували б спеціальної терапії (цукровий діабет, гіпотиреоз), прийом глюкокортикоїдів, протисудомних медикаментів та препаратів, які містять в собі вітамін *D*. Статус вітаміну *D* встановлювався згідно з останньої класифікації, прийнятої Міжнародним інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики [8]. ДВД діагно-

стувався при рівні 25(OH)D у сироватці крові, нижчому за 50 нмоль/л. При цьому тяжкий ДВД реєструвався при рівні 25(OH)D у сироватці крові, нижчому за 25 нмоль/л. Недостатність вітаміну D діагностувалась при рівні 50–75 нмоль/л. Пацієнти із сироватковим рівнем 25(OH)D 75–125 нмоль/л вважались такими, що мають оптимальний статус вітаміну D.

До початку та після завершення дослідження визначали рівень загального та іонізованого кальцію, фосфору, лужної фосфатази, показників ліпідограми (холестерин, тригліцериди, ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїни дуже низької густини (ЛПДНГ)) за загальноприйнятими методиками. Рівень вітаміну D оцінювали за вмістом 25(OH)D *total* (тест-система оцінює загальний показник рівня 25(OH)D₂ та 25(OH)D₃). Рівні 25(OH)D та інтактного паратормона (іПТГ) у сироватці крові досліджували електрохемілюмінісцентним методом на аналізаторі *Elecys 2010* (*Roche Diagnostics*, Німеччина) за допомогою тест-систем *cobas*. Рівень кальційурії визначали за показником кальцій/креатинінового коефіцієнта.

До початку дослідження оцінку стану фактичного харчування обстежених проводили анкетно-ваговим методом за методикою триденного обстеження. При аналізі добового вмісту нутрієнтів у фактичному харчуванні серед обстежених нами було виявлено значний ДВД. Рівень вітаміну D у добовому раціоні склав 0,61 [0,31; 0,83] мкг/добу при належній кількості 2,5 мкг/добу.

Усі учасники дослідження отримували 277 г фортифікованого хліба, що відповідає необхідній добовій нормі споживання хліба.

Статистичний аналіз виконували із залученням параметричних та непараметричних критеріїв. Отримані результати представлено у вигляді середніх значень та стандартних відхилень ($M \pm SD$) та медіани та нижньою та верхньою квартиль $Me/[LQ; UQ]$.

Результати та їх обговорення. Усіх жінок, які погодилися брати участь у спостереженні та підписали інформовану згоду на дослідження, було розподілено на дві групи. В основну групу було включено 20 осіб, які приймали фортифікований хліб (277 г якого мав 25 мкг холекальциферолу), а в контрольну — 10 пацієнток, які отримували плацебо (277 г хліба випеченого за такою ж технологією, проте без додаткового введення холекальциферолу). Антропометричні показники внесено у таблицю 1, згідно з даними якої видно, що обстежені достовірно не відрізнялися ні за віком, ні за антропометричними показниками, що б могло вплинути на ступінь засвоєння холекальциферолу.

Таблиця 1

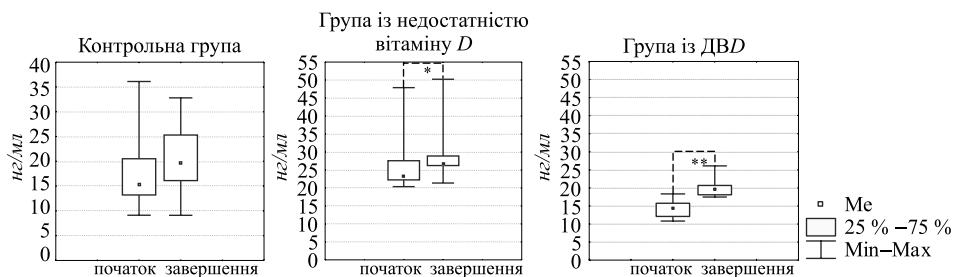
Характеристика обстежених жінок, $M \pm SD$

Показник	Контрольна група, <i>n</i> = 10	Основна група, <i>n</i> = 20
Вік, років	68,12 ± 7,70	60,9 ± 8,97
Маса тіла, кг	78,11 ± 10,94	75,45 ± 13,62
Зріст, м	1,60 ± 0,03	1,61 ± 0,06
IMT, кг/м ²	30,64 ± 4,89	29,21 ± 5,42

Згідно з результатами первинного обстеження, у 40,0 % жінок основної групи було зареєстровано ДВД, 50,0 % — мали недостатність вітаміну D, а у 10,0 % рівень 25(OH)D у сироватці крові знаходився у межах норми. У контрольній групі 10,0 % жінок мали оптимальний рівень вітаміну D, а 90 % — його дефіцит. Вторинний гіперпаратиреоз діагностувався лише у 2 (10,0 %) пацієнток основної групи.

Результати динаміки показників під впливом прийому досліджуваного продукту внесено в табл. 2, згідно з даними якої видно, що вживання фортифікованого хліба сприяло достовірному підвищенню рівня 25(OH)D ($P < 0,001$), іПТГ ($P = 0,03$) та іонізованого кальцію ($P = 0,03$) у сироватці крові. Слід відзначити, хоч вживання фортифікованого хліба сприяло вірогідному підвищенню рівня іонізованого кальцію, проте останній не досягав верхньої межі норми. Також не збільшилася кількість пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом. На фоні вживання фортифікованого хліба рівень кальційурії достовірно не змінився, показник у всіх обстежених знаходився в діапазоні норми.

Було проведено аналіз динаміки рівня 25(OH)D у сироватці крові обстежених залежно від статусу вітаміну D (рисунок).



Динаміка рівня 25(OH)D у сироватці крові у обстежених основної та контрольної групи на фоні прийому фортифікованого хліба/плацебо, залежно від статусу вітаміну D.

* — $P < 0,01$, ** — $P < 0,001$ порівняно з показником до лікування.

У жінок основної групи, які мали ДВД, після завершення вживання фортифікованого хліба середній рівень 25(OH)D у сироватці крові підвищився на 41,2 %. В обстежених із недостатністю вітаміну D рівень 25(OH)D у сироватці крові зріс на 15,6 %, а в пацієнтів із оптимальним рівнем вітаміну D фортифікований хліб не впливав на показник 25(OH)D у сироватці крові. У контрольній групі жінок із ДВД також не спостерігалося достовірного зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові.

Під час спостереження не було виявлено жодних побічних явищ. При оцінюванні смакових властивостей апліканти зазначали, що хліб мав приємний смак та аромат, був м'яким та пухким за консистенцією, тривало зберігав свою свіжість, не викликав розладів шлунково-кишкового тракту. Вживання створеного вперше в Україні фортифікованого хліба (277 г якого містить 25 мкг холекальциферолу) сприяє достовірному підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові жінок у постменопаузальному періоді із дефіцитом та недостатністю вітаміну D.

Таблиця 2

Біохімічні показники обстежених до початку та після завершення прийому фортифікованого хліба, $Me[LQ; UQ]$

Показник	Контрольна група		Початок дослідження	Завершення дослідження	Основна група
	Початок дослідження	Завершення дослідження			
Загальний кальцій, мікromоль/л	2,38 [2,35; 2,42]	2,37 [2,32; 2,42]	2,37 [2,30; 2,40]	2,37 [2,30; 2,44]	
Фосфор, мікромоль/л	1,28 [1,20; 1,35]	1,21 [1,13; 1,24]	1,19 [1,08; 1,28]	1,19 [1,15; 1,26]	
Тригліцириди, мікромоль/л	1,80 [1,10; 2,21]	1,52 [0,99; 2,22]	1,07 [0,85; 1,63]	1,11 [0,81; 1,36]	
Холестерин, мікромоль/л	6,00 [5,78; 6,66]	5,51 [4,60; 6,89]	6,04 [5,43; 7,41]	5,96 [5,56; 6,60]**	
ЛПВГ, мікромоль/л	1,44 [1,23; 1,61]	1,37 [0,98; 1,84]	1,30 [1,12; 1,54]	1,30 [1,16; 1,58]	
ЛПНГ, мікромоль/л	4,10 [3,24; 4,14]	3,63 [2,93; 3,93]	4,32 [3,51; 5,11]	4,02 [3,34; 4,50]**	
ЛПДНГ, мікромоль/л	0,81 [0,50; 0,99]	0,69 [0,45; 1,00]	0,48 [0,38; 0,73]	0,50 [0,36; 0,61]	
Коефіцієнт атерогенності	3,63 [2,41; 4,45]	3,52 [2,72; 4,22]	3,40 [2,79; 4,99]	3,67 [2,46; 4,34]	
Лужна фосфагаза, од./л	76,87 [69,67; 89,22]	72,69 [65,23; 79,26]	74,17 [68,20; 81,57]	71,82 [68,66; 83,70]	
Кальцій іонізований, мікромоль/л	1,23 [1,21; 1,26]	1,25 [1,22; 1,27]	1,22 [1,21; 1,27]	1,25 [1,20; 1,29]*	
25(OH)D, нг/мл	14,55 [12,70; 15,83]	15,84 [12,21; 17,53]	21,51 [15,68; 23,58]	26,09 [20,62; 26,79]***	
iПП, нг/мл	35,20 [33,20; 44,81]	41,51 [30,78; 50,26]	40,46 [34,28; 47,76]	48,25 [36,07; 60,91]*	
Кальцій/креатиніновий коефіцієнт	0,13 [0,06; 0,17]	0,13 [0,07; 0,19]	0,13 [0,07; 0,15]	0,13 [0,09; 0,20]	

Призначення: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ порівнянно з початком дослідження.

Список використаної літератури

1. *Балацька Н. І.* Дефіцит та недостатність вітаміну D у населення України та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Д., 2013. — 40 с.
2. *Бортнічук О. В., Доценко В. Ф., Цирульникова В. В* та ін. Патент на корисну модель № 97603 "Спосіб виробництва хлібобулочних виробів профілактичного призначення". Номер заявл. № u201410457. Публ. 25.03.2015, бюл. № 6.
3. *Поворознюк В. В., Балацька Н. І., Климовичський Ф. В.* та ін. Рівень 25 (ОН) вітаміну D у дорослого населення різних регіонів України // Пробл. остеології. — 2011. — **14**. — С. 3–8.
4. *Поворознюк В. В., Мазур І. П., Новошицький В. Є.* Вітамін D та захворювання парадонта // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2013. — **3**. — С. 33–37.
5. *Biancuzzo R. M., Young A., Bibuld D.* et al. Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults // Am. J. Clin. Nutr. — 2010. — **91**. — P. 1621–1626.
6. *Chee W. S., Suriah A. R., Chan S. P.* et al. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia // Osteoporos. Int. — 2003. — **14**. — P. 828–834.
7. *Daly R. M., Brown M., Bass S.* et al. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: A 2-year randomized controlled trial // J. Bone Miner. Res. — 2006. — **21**. — P. 397–405.
8. *Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A.* et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2011. — **96**. — P. 1911–1930.
9. *Johnson J. L., Mistry V. V., Vukovich M. D.* et al. Bioavailability of vitamin D from fortified process cheese and effects on vitamin D status in the elderly // J. Dairy Sci. — 2005. — **88**. — P. 2295–2301.
10. *Mocanu V., Stitt P. A., Costan A. R.* et al. Long-term effects of giving nursing-home residents bread fortified with 125 µg [5000 IU] vitamin D3 per daily serving // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — **89**. — P. 1132–1137.
11. *Natri A. M., Salo P., Vikstedt T.* et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement // J. Nutr. — 2006. — **136**. — P. 123–127.
12. *Nikooyeh B., Neyestani T. R., Farvid M.* et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2011. — **93**. — P. 764–771.
13. *Smith G.* Micronutrient Fortification of Food: Issues for Asia // Nutr. Sci. Vitaminol. — 2015. — **61**. — P. 183–185.
14. *Tangpricha V., Koutkia P., Rieke S. M.* et al. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — **77**. — P. 1478–1483.
15. *Wagner D., Sidhom G., Whiting S. J.* et al. The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults // J. Nutr. — 2008. — **138**. — P. 1365–1371.

Надійшла 7.03.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРТИФИЦИРОВАННОГО ХЛЕБА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С ДЕФИЦИТОМ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВИТАМИНА D

В. В. Поворознюк, В. Ф. Доценко*, Н. И. Балацкая,
В. Я. Муц**, Л. Л. Синєок, А. В. Бортничук*, Ю. В. Гавалко,
А. В. Гавриш*, А. С. Мусиенко, Т. Ю. Солоненко

ГУ "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева
НАМН Украины", 04114 Киев

*Национальный университет пищевых технологий, 01033 Киев

**ООО "инВентивХелс Украина", 01014 Киев

Значительное распространение дефицита витамина D среди населения Украины обусловило создание фортифициированного хлеба, который обогащен холекальциферолом в дозе 25 мкг на 277 г продукта. С целью изучения эффективности коррекции дефицита витамина D с помощью созданного продукта было проведено плацебо-контролируемое исследование с привлечением 30 женщин постменопаузального периода в возрасте от 45 до 80 лет. Показано, что употребление фортифициированного хлеба в течение трех недель способствовало достоверному повышению уровня 25(OH)D ($P < 0,001$), и интактного паратгормона (иПТГ) ($P = 0,03$) и ионизированного кальция ($P = 0,03$) в сыворотке крови. Следует отметить, что употребление фортифициированного хлеба способствовало достоверному повышению уровня ионизированного кальция в сыворотке крови, однако последний не достигал верхней границы нормы. В группе женщин с дефицитом витамина D средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови повысился на 41,2 %, у обследованных с недостаточностью витамина D уровень 25(OH)D в сыворотке крови вырос на 15,6 %, а у лиц с оптимальным уровнем витамина D фортифицированный хлеб не влиял на показатель 25(OH)D в сыворотке крови. В контрольной группе женщин также не наблюдалось достоверного роста уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Таким образом, созданный фортифицированный хлеб можно рассматривать как эффективное средство для борьбы с дефицитом и недостаточностью витамина D.

FORTIFIED BREAD EFFICACY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY

V. V. Povoroznyuk, V. F. Dotsenko*, N. I. Balatskaia,
V. Y. Muts**, L. L. Synyeok, O. V. Bortnichuk*, Yu. V. Havalko,
A. V. Havrysh, A. S. Musienko, T. Yu. Solonenko

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology"
NAMS Ukraine, 04114 Kyiv

*National University of Food Technology, 01033 Kyiv
**LLC "inVentiv Health Ukraine", 01014 Kyiv

Widespread vitamin D deficiency in Ukraine made specialists to produce vitamin D-fortified bread, which is rich in cholecalciferol in doses 25 micrograms per 277 g of product. To study the effectiveness of correction of vitamin D deficiency by fortified product there was conducted a placebo-controlled study involving 30 postmenopausal women aged 45 to 80 years. The study showed that three-week consumption of vitamin D-fortified bread lead to significant increasing of blood 25(OH)D ($P < 0.001$), iPTH ($P = 0.03$), and ionized calcium ($P = 0.03$) level. It should be noted that the intake of fortified bread significantly increased blood ionized calcium, but wasn't the reason of hypercalcemia. Vitamin D-fortified bread elevated mean blood 25(OH)D level on 41.2 % in the group of women with vitamin D deficiency, on 15.6 % in the group with vitamin D insufficiency and didn't change 25(OH)D level in group with optimal vitamin D status. It was not seen significant rising of 25(OH)D level in control group. Thus, vitamin D-fortified bread may be considered as an effective means for reduction of vitamin D deficiency and insufficiency.

Відомості про авторів

ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України"

Відділ клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату

В. В. Поворознюк — керівник відділу, д.м.н., професор

Н. І. Балацька — пров.н.с., д.м.н. (balatska@ukr.net)

А. С. Мусієнко — м.н.с.

Т. Ю. Солоненко — м.н.с.

Лабораторія геродієтики

Ю. В. Гавалко — керівник, к.м.н.

Л. Л. Синєок — голов. н.с., к.м.н.

Національний університет харчових технологій

Факультет готельно-ресторанного та туристичного бізнесу

В. Ф. Доценко — декан, д.т.н., професор

Кафедра технологій харчування та ресторанного бізнесу

О. В. Бортнічук — асистент

А. В. Гавриш — доцент, к.т.н.

ТОВ "інВентівХелс Україна"

В. Я. Муц — старший керівник проектів, к.м.н.

Ю. М. Степанов, Е. В. Зигало, М. В. Стойкевич, О. В. Сорочан

*Державна установа "Інститут гастроентерології НАМН України",
49074 Дніпропетровськ*

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОТИ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦІФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ

З метою виявлення синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) проведено водневий дихальний тест (ВДТ) з глюкозою 80 хворим на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника (ХНЗЗК): з них 51 пацієнт з неспецифічним виразковим колітом (НВК), 29 — з хворобою Крона (ХК). Результати обстеження були проаналізовані в залежності від нутритивного статусу хворих, порушення якого мали 83,8 % обстежених у вигляді як із нутритивною недостатністю (58,8 %), так і надлишковим розвитком живової маси (25,0 %). При цьому нутритивна недостатність в 1,3 рази зустрічалась частіше та була більш вираженою ($P < 0,05$) при ХК, ніж при НВК, та асоціювалась з тяжким перебігом захворювання ($r = -0,39$, $P = 0,012$). За результатами ВДТ у 52,9 % хворих на ХНЗЗК виявлені порушення у складі мікробіоценозу тонкої кишки у вигляді СНБР, які мали вірогідну залежність від нутритивного статусу та переважали у хворих з нутритивною недостатністю (78,7 %).

Ключові слова: синдром надлишкового бактеріального роста, водневий дихальний тест, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, нутритивний статус.

Хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника (ХНЗЗК) призводять до порушення мікробіоценоза тонкої кишки та синдрому надлишкового бактеріального роста (СНБР). За даними літератури, СНБР у пацієнтів із ХНЗЗК, діагностується у 45,2 % випадків при хворобі Крона (ХК) та у 17,8 % хворих із неспецифічним виразковим колітом (НВК) [15].

Мальабсорбція поживних речовин — відмітний знак цього стану, що призводить до різномаїття патологічних змін у багатьох органах і системах організму [9]. Звертає на себе увагу досить широкий діапазон змін бактеріальної флори у хворих на ХНЗЗК, яка в багатьох аспектах впливає на нутрітивний стан хворих [9]. Патогенна бактеріальна flora в тонкому кишечнику (при транслокації її із товстого кишечника) може конкурувати з хворим організмом за поживні речовини, порушуючи обмін речовин, безпосередньо ушкоджуючи слизову оболонку і провокуючи гастроінтенальні розлади, які знижують всмоктування їжі [1–3]. Серед безлічі захисних механізмів — таких, як імунітет слизової, інтестинальна, панкреатична та біларна секреція і функція ілеоцекального клапану, які попереджують виникнення СНБР і визначають тип і кількість бактерій в тонкому кишечнику, найбільш потужним є нормальна рухова функція тонкого кишечнику [5, 6, 9]. Важливу роль відіграє третя фаза інтердігестивного мігруючого моторного комплексу і "кишковий воротар", який обмежує можливість бактерій колонізувати тонкий кишечник, змиваючи вміст тонкої кишки в товстий кишечник, кожні 90–120 хв. перед прийомами їжі [22]. Таким чином, фізіологічний баланс між кількістю бактерій в товстому і тонкому кишечнику підтримується завдяки нормальній перистальтиці тонкого кишечнику; це підтверджується тим, що СНБР асоційований з втратою і зниженням частоти циклів мігруючого моторного комплексу. Відомо, що неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона супроводжується порушеннями інтестинальної моторики, що призводить до СНБР із патологічними дисонансами моторного та транзитного супроводження поживних речовин. В проксимальному відділі тонкого кишечнику углеводи не асимілюються з подальшим їх ферментуванням бактеріями дистальних відділів, що призводить до мальабсорбції углеводів. Порушення абсорбції та ушкодження слизової оболонки при СНБР може сприяти зниженню поглинання амінокислот та пептидів, порушенню переварювання білків, жирів та жиророзчинних вітамінів. Відомо, що деякі види їжі мають пробіотичну дію, і, навпаки, вживання певних видів їжі не сприяє надмірному бактеріальному росту в тонкому кишечнику.

Клінічні симптоми, які можуть супроводжуватися мальабсорбцією як наслідок ХНЗЗК, зазвичай можуть бути присутніми завдяки СНБР. Такі клінічні прояви, як гіпоальбумінемія, дефіцит вітамінів, остеомалляція, прогресуюча анемія при НВК та ХК роками можуть повністю затинювати будь-які прояви внутрішньокишкової мікробної проліферації. Внаслідок того, що скарги хворих із ХНЗЗК, ускладнених СНБР, у вигляді стеатопреї, діареї, постпрандіального метеоризму, нудоти, спазмів спонукають їх голодувати, що призводить до загального зниження калоража і втрати ваги, і навпаки, деякі пацієнти відчувають тягу до углеводів, що може призвести до надмірної маси тіла, можна стверджувати, що СНБР негативно впливає на стан трофіки пацієнта. Недостатня увага до нутрітивного стану хворих, відсутність контролю за харчовим статусом в динаміці призводять до пізньої діагностики можливих ускладнень, які обтяжують перебіг захворювання, збільшення тривалості перебування в стаціонарі, підвищення витрат на лікування [4, 5].

Мета роботи — встановити залежність між наявністю СНБР та по-рушеннями нутритивного статусу у хворих на ХНЗЗК.

Обстежуванні та методи. Обстежено 80 хворих (42 жінки та 38 чоловіків) на ХНЗЗК віком від 18 до 70 років, в тому числі 51 хворий на НВК, 29 — на ХК. У 26 випадках при НВК та у 7 при ХК спостерігався середнього ступеня тяжкості захворювання, у 25 хворих на НВК та в 22 випадках ХК — тяжкий перебіг захворювання.

Включення хворих в дослідження проводилось незалежно від наявності або відсутності зовнішніх ознак порушення нутритивного статусу. На підставі визначення відсотка жирової маси тіла (% ЖМТ) досліджені хворі були розподілені на 3 групи: 1 — зі зниженням нутритивним статусом (47 хворих), 2 — з нормальним нутритивним статусом (13 хворих) та 3 — з підвищеним нутритивним статусом (20 хворих).

Компонентний стан складу тіла пацієнтів оцінювали за допомогою біоімпедансного аналізатору фірми "МЕДАСС" (Москва, Росія). Метод біоімпедансметрії базується на вимірюванні електричного опіру — імпедансу (Z) різних тканин організму при проходженні через них слабозміненого току високої частоти з низькою потужністю. Встановлено, що жирова тканина характеризується гіршою електричною проводимістю (тобто має високий імпеданс) у порівнянні з іншими тканинами, що містять рідину (з низьким імпедансом). На підставі отриманої різниці в показниках імпеданса й проводився кількісний розрахунок компонентного складу тіла людини [17].

Для діагностики СНБР виконувався водневий дихальний тест (ВДТ) з глюкозою з використанням газоаналізатора *Gastro⁺ Gastrolyzer* (Bedfont Scientific Ltd, Великобританія) [12].

До початку проведення тесту хворий знаходився в положенні сидячи 1 хв. ВДТ починали з виміру базального рівня водню натще у частинах на мільйон (ppm). Для цього пацієнт затримує подих на 15 с., потім виконує повільний видих в апарат, тим самим реєструється I-й замір дослідження. Інтервали між заборами повітря становять 15 хв. Послідовно заміри (II, III, IV, V) проводили через 15 хв. Доза глюкози становила 50 г, розчинена в 250 мл води. Пацієнт випиває субстанцію після закінчення базального видиху (I-го заміру). Тобто показник кількості водню в повітрі, що видихнув хворий, реєструють до протоколу в 0, 15, 30, 45, 60 хв. дослідження. Тривалість дослідження глюкозного дихального тесту становила 2 год. Пороговий рівень виділення водню становив 10 ppm . При наявності збільшенної кількості анаеробної мікрофлори відбувається підвищення концентрації H_2 у видихуемому повітрі. Підвищення його рівня порівняно з початковим на 10 ppm та більше свідчить про наявність у хворого СНБР [12, 19].

Результати та їх обговорення. Під спостереженням знаходилось 80 хворих на ХНЗЗК. Характеристика хворих за віком та статтю представлена в табл. 1.

В усіх хворих спостерігався хронічний рецидивуючий перебіг захворювання. Розподіл пацієнтів за тривалістю хвороби представлено в табл. 2.

Таблиця 1
Розподіл хворих за статтю і віком, *абс.* (%)

Група	Вік, років				Стать	
	18–29	30–39	40–49	50–70	ч	ж
НВК (<i>n</i> = 51)	10 (19,6)	15 (29,4)	12 (23,5)	14 (27,5)	26 (51,0)	25 (49,0)
ХК (<i>n</i> = 29)	3 (10,3)	10 (34,5)	6 (20,7)	10 (34,5)	12 (41,4)	17 (58,6)
Усього (<i>n</i> = 80)	13 (16,3)	25 (31,2)	18 (22,5)	24 (30,0)	38 (47,5)	42 (52,5)

Таблиця 2
Тривалість захворювання у дослідженіх хворих, *абс.* (%)

Тривалість	НВК (<i>n</i> = 51)	ХК (<i>n</i> = 29)	ХЗ3К (<i>n</i> = 80)
до 1 року	4 (7,8)	4 (13,8)	8 (10,0)
1–5 років	21 (41,2)	13 (44,8)	34 (42,5)
6–10 років	13 (25,6)	4 (13,8)	17 (21,2)
11–20 років	9 (17,6)	5 (17,2)	14 (17,5)
Понад 20 років	4 (7,8)	3 (10,4)	7 (8,8)

Тривалість ХЗ3К у обстежених пацієнтів коливалась від 1 місяця до 25 років. Середня тривалість захворювання при НВК становила $(7,83 \pm 1,44)$ років, при ХК — $(6,51 \pm 1,73)$ років. Як видно з табл. 2, більшість хворих страждали на ХНЗ3К від 1 до 10 років (63,7 %). Короткий анамнез захворювання (до 1 року) спостерігався у невеликої кількості хворих: 7,8 % при НВК та 13,8 % при ХК.

Найбільш тяжкий і ускладнений перебіг захворювання зустрічався у хворих на НВК і ХК зі зниженими показниками нутрітивного статусу. У 19,1 % хворих цієї групи спостерігалися синдром скороченої товстої кишки і спайкова хвороба черевної порожнини. Майже у 60,0 % пацієнтів був тяжкий перебіг ХНЗ3К, в 12,8 % випадків — з токсико-септичною формою, у 29,8 % — з декомпенсацією травлення. Хворі цієї групи скаржилися на виражений диспепсичний та бальовий синдром за ходом товстої і клубової кишок, проноси від 10 до 20 разів на добу з патологічними домішками у калі (кров, гній). Слід зазначити, що тільки у цих пацієнтів ХК ускладнювалась норицями (ректо-вагінальні і ректо-міхуріві). Анемія зустрічалася в 42,6 % випадків. У третини обстежених із ХНЗ3К зі зниженим нутрітивним статусом спостерігалося підвищення температури тіла від 37,3 °C до 39,2 °C.

У хворих на ХНЗ3К з підвищеним нутрітивним статусом тяжкий перебіг захворювання був в 55,0 % випадків, з них у 10,1 % — з токсико-септичною формою. Анемія мала місце у 45,0 % пацієнтів. ХНЗ3К мали досить тривалий період — від 7 до 24 років. Хворі цієї групи скаржилися також на біль за ходом кишечнику, проноси від 4 до 10 разів на добу, диспепсичні розлади, підвищення температури до 38 °C. Проте ці карги зустрічалися у меншому відсотку випадків, ніж в групі пацієнтів зі зниженим нутрітивним статусом.

Що стосується групи хворих на ХНЗ3К з нормальним нутрітивним статусом, то у 69,2 % обстежених перебіг був середньої тяжкості, мав

нетривалий термін — до 1–5 років. Для клінічної картини був характерний абдомінальний біль, але з локалізацією в сигмовидній кишці та нестійким характером. Проноси спостерігалися у всіх хворих, проте частота стулу не переважала 3–5 разів на добу.

Таким чином, аналіз проведених клінічних досліджень показав, що стан нутрітивного статусу у хворих на ХК та НВК значно впливає на перебіг цих захворювань. Так, найбільш тяжкий, тривалий перебіг з багаточисельними ускладненнями і вираженою клінічною картиною був у хворих на ХНЗЗК зі зниженням нутрітивним статусом.

З метою визначення наявності СНБР у 80 досліджених хворих було виконано ВДТ з навантаженням глюкозою. Результати наведено у табл. 3.

Таблиця 3
Показники ВДТ у досліджених хворих, ppm ($M \pm m$)

Час виміру, хв	XНЗЗК (n = 80)	НВК (n = 51)	ХК (n = 29)
0	$8,1 \pm 2,7$	$7,6 \pm 1,0$	$6,6 \pm 1,4$
15	$16,0 \pm 1,9$	$17,8 \pm 4,2$	$13,0 \pm 1,7$
30	$27,1 \pm 2,4$	$31,2 \pm 5,1$	$14,8 \pm 3,1^*$
45	$24,6 \pm 3,5$	$28,3 \pm 3,4$	$11,7 \pm 2,7^*$
60	$13,5 \pm 2,7$	$17,6 \pm 3,1$	$10,1 \pm 2,5$
середній	$17,8 \pm 2,2$	$20,5 \pm 2,5^*$	$11,2 \pm 1,9^*$

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з хворими на НВК.

Як видно з таблиці, середній рівень виділення водню в загальній групі становив ($17,8 \pm 2,2$) ppm, що перевищувало нормальний поріг та свідчило про наявність СНБР. При проведенні порівняльного аналізу між нозологіями значення цього показника були вірогідно більшими у хворих на НВК у порівнянні з ХК (див. табл. 3).

Аналіз частоти виявлення СНБР показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались у 53,8 % хворих на ХНЗЗК, декілька переважали при ХК (65,5 %) в порівнянні з НВК (47,1 %) (рис. 1).

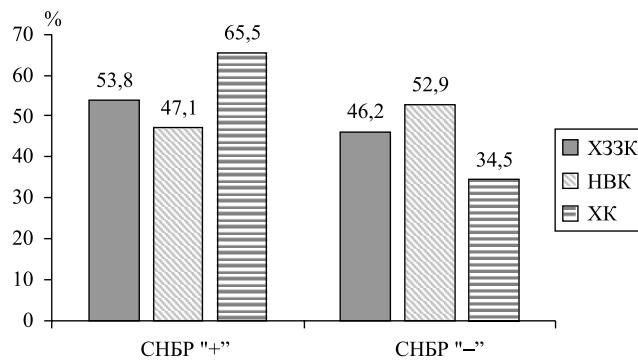


Рис. 1. Частота СНБР в залежності від нозологій.

Аналіз показників ВДТ в залежності від нутритивного статусу показав, що зміни концентрації водню у видихаєму повітрі спостерігались лише у пацієнтів зі зниженим нутритивним статусом (табл. 4). При цьому достовірні відмінності стосувались порівняння результатів хворих I та II групи ($P < 0,01$).

Таблиця 4
Показники ВДТ в залежності від нутритивного статусу, ppm ($M \pm m$)

Час виміру, хв	1 група ($n = 47$) знижений статус	2 група ($n = 13$) нормальний статус	3 група ($n = 20$) підвищений статус
0.	$11,4 \pm 2,3^*$	$4,2 \pm 1,0$	$6,7 \pm 1,7$
15	$20,8 \pm 1,8^*$	$5,5 \pm 1,7$	$10,1 \pm 2,5^*$
30	$26,7 \pm 2,5^*$	$6,8 \pm 2,3$	$9,0 \pm 2,3$
45	$22,3 \pm 2,1^*$	$6,2 \pm 2,0$	$8,8 \pm 1,4$
60	$18,4 \pm 3,7^*$	$5,0 \pm 1,9$	$7,0 \pm 1,7$
Середній	$19,9 \pm 4,8^*$	$5,5 \pm 1,8$	$8,3 \pm 1,6$

Примітка: * — $P < 0,01$ порівняно з нормальним статусом.

СНБР виявлено у 78,7 % хворих 1 групи та майже у 2 рази менше у хворих 3 групи. У пацієнтів з нормальним нутритивним статусом порушення у складі тонкошиккової мікрофлори виявлено було лише у одного пацієнта (рис. 2).

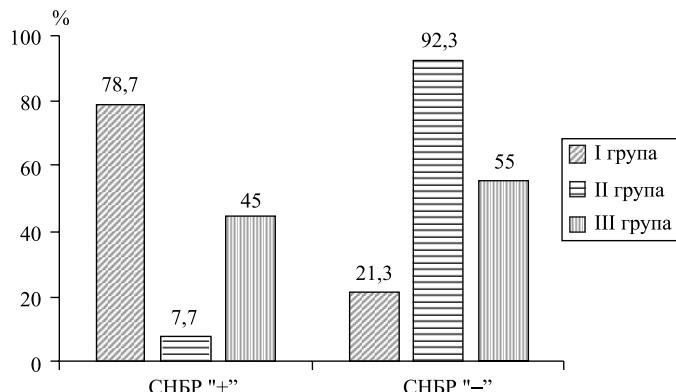


Рис. 2. Частота СНБР в залежності від нутритивного статусу.

Отже, половині хворих на ХНЗЗК притаманні порушення у складі мікробіоценозу тонкої кишки у вигляді СНБР, які мали достовірну залежність від нутритивного статусу та переважали у 75 % хворих з нутритивною недостатністю.

Проведений порівняльний аналіз показників ВДТ між хворими на ХНЗЗК різних вікових груп представлений в табл. 5.

Як видно з представленої таблиці, у молодих (18–30 років) та похилих (50–70 років) хворих на ХНЗЗК спостерігався підвищений рівень показників у перші 45 хвилин ВДТ у порівнянні з хворими середнього

віку (від 30 до 50 років), що свідчить про наявність СНБР у тонкому кишечнику на фоні низького адаптаційного потенціалу.

Таблиця 5

Показники ВДТ в залежності від віку, ppm ($M \pm m$)

Час виміру, хв	18–29 років (n = 13)	30–39 років (n = 25)	40–49 років (n = 18)	50–70 років (n = 24)
0.	11,4 ± 1,3	5,2 ± 1,1*	5,7 ± 1,5*	7,8 ± 1,0*
15	22,9 ± 1,7	8,5 ± 1,8	11,1 ± 2,4	23,7 ± 1,5 ^{# a}
30	28,6 ± 2,5	14,4 ± 2,1*	13,2 ± 2,1*	28,9 ± 2,0 ^{# a}
45	12,6 ± 2,1	10,2 ± 1,9	9,9 ± 1,7	17,8 ± 1,3 ^{# a}
60	16,6 ± 2,5	6,1 ± 1,7*	8,2 ± 1,5*	10,5 ± 1,4*
середній	20,0 ± 4,8	8,9 ± 1,6*	9,6 ± 1,6*	17,7 ± 1,2 ^{# a}

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з 18–29 років, # — $P < 0,05$ порівняно з 30–39 років, ^a — $P < 0,05$ порівняно з 40–49 років.

Висновки

У хворих на ХНЗЗК спостерігається висока частота (83,8 %) порушень нутритивного статусу, яка проявляється як нутритивною недостатністю (58,8 %), так і надлишковим розвитком жирової маси (25,0 %); при цьому нутритивна недостатність в 1,3 рази зустрічається частіше та більше виражена ($P < 0,05$) при ХК, ніж при НВК, та асоціюється з тяжким перебігом захворювання ($r = -0,39$, $P = 0,012$).

За результатами ВДТ у 52,9 % хворих на ХНЗЗК виявлені порушення у складі мікробіоценозу тонкої кишки у вигляді СНБР, які мали вірогідну залежність від нутритивного статусу та переважали у хворих з нутритивною недостатністю (78,7 %). Підвищена концентрація водороду у 2 рази більше від базального рівня в перший час заміру у більшої кількості молодих та похилого віку хворих на ХНЗЗК зі зниженням нутритивним статусом свідчила про порушення тонкокишкового мікробного гомеостазу із зсувом у бік надмірного зростання грамнегативних бактерій та анаеробів. Підвищений рівень метаболічної активності анаеробних бактерій з процесами вуглеводної ферментації у хворих на ХНЗЗК апоксімірують бактерії, які метаболізують жовчні солі у нерозчинні сполуки з розвитком діареї. Декон'юговані жовчні кислоти, у свою чергу, викликають токсичний шкідливий вплив на ентероцити, що порушує не тільки асиміляцію жирів, а також вуглеводів та білків, що призводить до поглиблення нутритивної недостатності у хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона.

Список використаної літератури

1. Абдеев В. Г. Диагностика и лечение синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке // Врач. — 2010. — № 12. — С. 1–3.
2. Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // Поликлиника. — 2009. — № 2. — С. 38–40.
3. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 8–16.

4. Ефимова Е. И., Бокарев А. А., Денисенко Т. А. и др. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах // Медицинский альманах. — 2010. — № 2. — С. 239–241.
5. Лялюкова Е. А. Ливзан М. А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике // Лечащий врач. — 2013. — № 1. — С. 61–65.
6. Мечетина Т. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке после холецистэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 17 с.
7. Назаренко Л. И., Барановский А. Ю. Питание и воспалительные заболевания кишечника // Мед. акад. журн. — 2012. — 12, № 2. — С. 32–34.
8. Плотникова Е. Ю., Борщ М. В., Краснова М. В. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // Лечащий врач. — 2013. — № 2. — С. 52–56.
9. Плотникова Е. Ю., Краснова М. В., Баранова Е. Н. и др. Дыхательные водородные тесты в диагностике синдрома избыточного бактериального роста // Сб. научн. статей III международного конкурса научно-исследовательских работ "Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта по выдыхаемому воздуху". — СПб., 2012. — С. 64–70.
10. Хрушцева Ю. В., Зубенко А. Д., Чедия Е. С. и др. Верификация и описание возрастной изменчивости биоимпедансных оценок основного обмена // Сб. тр. научн.-практ. конф. "Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы". — М., 2009. — С. 353–357.
11. Andersen T. B., Jodal L., Arverschoug A. et al. Precision and within-and between-day variation of bioimpedance parameters in children aged 2–14 years // Clin. Nutr. — 2010. — 10. — P. 142–146.
12. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Smallbowel bacterial overgrowth syndrome // World. J. Gastroenterol. — 2010. — 16. — P. 2978–2990.
13. Castiglione F., del Vecchio Blanco G., Rispo A. et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease // J. Clin. Gastroenterol. — 2000. — 31. — P. 63–66.
14. Drozd D., Kwinta P., Korohoda P. et al. Correlation between fat mass and blood pressure in healthy children // Pediatr. Nephrol. — 2009. — 24, № 9. — P. 1735–1740.
15. Gasbarrini A., Corazza G. R., Gasbarrini G. et al. Methodology and indications of H₂ breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — 29, suppl 1. — P. 1–49.
16. Heymsfield S. B., Lohman T. G., Wang Z. et al. Human body composition. — Champaign, IL.: Human Kinetics, 2005. — 533 p.
17. Ledochowski M. Hydrogen Breath tests. — Иннсбрук: Изд-во "Akademie", 2008. — 20 с.
18. McClanahan B. S., Stockton M. B., Lanctot J. Q. et al. Measurement of body composition in 8–10-year-old African-American girls: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and foot-to-foot bioimpedance methods // Int. J. Pediatr. Obes. — 2009. — 4, № 4. — P. 389–396.
19. Pimentel M., Soffer E. E., Chow E. J. et al. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth // Dig. Dis. Sci. — 2002. — 47. — P. 2639–2643.
20. Rodriguez P. N., Bermudez E. F., Rodriguez G. S. et al. Body composition by simple anthropometry, bioimpedance and DXA in preschool children: interrelationships among methods // Arch. Argent. Pediatr. — 2008. — 106, № 2. — P. 102–109.

21. Selberg O., Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis // Eur. J. Appl. Physiol. — 2010. — **86**, № 6. — P. 509–516.
22. Singh V. V., Toskes P. P. Small bowel bacterial overgrowth: Presentation, diagnosis and treatment // Curr. Treat. Options. Gastroenterol. — 2004. — **7**, № 1. — P. 19–28.
23. Walters B., Vanner S. J. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H₂ breath test: comparison with ¹⁴C-D-xylose and healthy controls // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — **100**. — P. 1566–1770.
24. Zamrazilova H., Hlavaty P., Dusatková L. et al. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents // Cas. Lek. Cesk. — 2010. — **149**, № 9. — P. 417–422.

Надійшла 11.02.2016

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ТОНКОГО
КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА**

Ю. М. Степанов, Э. В. Зыгало, М. В. Стойкевич, Е. В. Сорочан

Государственное учреждение "Институт гастроэнтерологии"
НАМН Украины, 49074 Днепропетровск

С целью определения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) с глюкозой 70 больным хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника (ХНВЗК): из них 43 пациента с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), 27 — с болезнью Крона (БК). Результаты обследования были проанализированы в зависимости от нутритивного статуса больных, нарушения которого были характерны для 83,8 % обследованных в виде как нутритивной недостаточности (58,8 %), так и избыточного развития жировой массы (25,0 %). При этом нутритивная недостаточность в 1,3 раза встречалась чаще и была более выражена ($P < 0,05$) при БК, чем при НЯК, и ассоциировалась с тяжелым течением заболевания ($r = -0,39$, $P = 0,012$). По результатам ВДТ у 52,9 % больных ХНВЗК выявлены нарушения в составе микробиоценоза тонкой кишки в виде СИБР, которые имели достоверную зависимость от нутритивного статуса и преобладали у больных с нутритивной недостаточностью (78,7 %).

**SMALL INTESTINE MICROBIOTES IN PATIENTS
WITH CHRONIC BOWEL DISEASES DEPENDING
ON THEIR NUTRITIONAL STATUS**

Yu. M. Stepanov, E. V. Zygalo, M. V. Stoikevich, O. V. Sorochan

State institution "Institute of Gastroenterology of the NAMS
Ukraine", 490074 Dnepropetrovsk

To assess the syndrome of bacterial overgrowth (SBOG), we performed the hydrogen respiratory test (HRT) with glucose in 70 patients with evidence of inflammatory bowel disease (IBD): 43 patients with ulcerative colitis (UC) and 27 patients with Crohn's disease (CD). The obtained results were analyzed relative their nutritional status. 83.8 % of the patients displayed definite disorders: nutritional deficiency (58.8 %) and excessive fat mass (25.0 %). A marked nutritional deficiency was registered 1.3-fold more often ($P < 0.05$) and was more pronounced ($P < 0.05$) at CD versus UC and was associated with the severe course of disease ($r = -0.39$, $P = 0.01$). According to the results of HRT, 52.9 % of study patients with IBD had disturbances in the small intestine microbiocenosis in the form of SBOG. These disorders were statistically dependent on nutritional status and prevailed in the patients with nutritional deficiency (78.7 %).

Відомості про авторів

Ю. М. Степанов — директор інституту, д.м.н., професор

Відділ мінінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики

Е. В. Зигало — с.н.с. к.м.н. (ezigalo@mail.ru)

М. В. Стойкевич — в.о. зав. відділом, к.м.н.

О. В. Сорочан — с.н.с. відділу захворювань кишечника, к.м.н.

E. G. Manzhali, V. E. Kondratuk

*A. A. Bogomolets National Medical University Ministry of Health Ukraine,
01601, Kyiv*

INCREASING EFFICACY OF TREATMENT PATIENTS WITH STEATOHEPATITIS

The results of a study of 33 patients with nonalcoholic steatohepatitis, 24 — alcoholic steatohepatitis, and 18 — drug-induced liver injury are presented. In patients with liver injury changes in intestinal microflora were marked. After a combination therapy of this pathology with *L*-ornithine-*L*-aspartate and symbiotic, an improvement of biochemical, clinical indicators was observed, as well as a decrease in fatty degeneration, reduction of elastographic indicators of liver fibrosis. The introduction of the drug formulation *L*-ornithine-*L*-aspartate and symbiotic in the complex of conservative treatment of steatohepatitis help to prevent complications and increase the treatment efficacy of these diseases.

Keywords: *L*-ornithine-*L*-aspartate, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum*, fructooligosaccharides, steatohepatitis, endotoxins.

Obesity and metabolic syndrome are increasing in the population, and so is nonalcoholic steatohepatitis. Continuous and recurrent course of hepatic diseases and their complications is accompanied by a progressive structural and functional damage of these organs and is accompanied by a significant decrease in quality of life that allows to consider these diseases in terms of an important medical and social problem and envisages the search for new directions of improving treatment and prevention of this pathology [6, 8, 9, 13].

The course of hepatic diseases is often accompanied by the damage to the intestinal microflora that contributes to the development of metabolic disorders and chronic intoxication. Excessive accumulation of free radicals and lipid peroxidation products is one of the leading pathogenetic mechanisms of hepatocellular lesions due to the damage to the lipid layer of cell membranes and metabolic disorders in the liver with the subsequent development of biliary insufficiency [1, 5, 12]. Bacterial overgrowth syndrome plays an important role in the development of hepatic steatosis [10].

Ammonia has been the most studied gut-derived neurotoxin, produced from the breakdown of proteins and amino acids. Ammonia is produced by the gastrointestinal tract in two ways: by direct ammonia liberation from breakdown products of dietary protein and metabolism of circulating glutamine (GLN) and by the gut microbiome acting upon urea and ingested food. Concentrations of ammonia are kept relatively constant in the blood by efficient detoxification processes, involving hepatic production of urea and synthesis of GLN from glutamate (GLU) by the action of glutamine synthetase (EC 6.3.1.2 — GS), which is located in the liver, muscle, and brain. Hyperammonemia is commonly seen in chronic liver disease, as are high levels of circulating endotoxins, as the liver fails to detoxify the portal circulation draining the intestines, which are heavily colonized by metabolically active bacteria, or else because the portal blood supply bypasses the liver through the development of a collateral circulation in the presence of portal hypertension. In addition, damage to the liver and the intestine can result from side effects of drugs: nonsteroidal anti-inflammatory glucocorticoids, salazopyrazins, statins, antihypertensives etc. [2, 3, 13].

The practical importance of this paper consists in clarifying the mechanisms of progression of steatohepatitis, improving the efficacy of this pathology treatment with the use of a *L*-ornithine-*L*-aspartate (*LOLA*) and symbiotic (prebiotic + probiotic). *LOLA* is a treatment directed at removal of circulating ammonia. Ornithine promotes hepatic removal of ammonia by stimulating residual hepatic urea cycle activity through action of ornithine carbamoyltransferase and carbamoylphosphate synthetase. Additionally, ornithine and aspartate are both substrates for the urea cycle. In perivenous hepatocytes, ornithine and aspartate combine with α -ketoglutarate to produce GLU. GLU is used by skeletal muscle and brain to use ammonia, via the action of GS to produce GLN, reducing the amount of circulating ammonia. Prebiotics are nondigestible food ingredients, stimulating growth of select colonic bacteria to improve host health, whereas probiotics are live microbial food supplement improving host gut microbial balance. Symbiotics are a combination of the two [4, 10].

The study objective is — evaluation of the treatment efficacy of steatohepatitis using Larnamin (*L*-ornithine-*L*-aspartate) and Lactiale (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* — $1,0\cdot10^8$ per capsule — with fruktooligosaccharides).

Examined patients and methods. Seventy-five patients (36 % men, 64 % women aged 25 to 67 years) with steatohepatitis have been examined in the gastroenterology department, including those with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) — 33 (44 %), alcoholic steatohepatitis (ASH) — 24 (32 %), drug-induced liver injury (DILI) — 18 (24 %). For establishing accurate diagnosis of liver injury standard diagnostic criteria were used for NASH [4, 10], ASH [7] and DILI [4]. Seventy-eight percent of the patients had obesity, 37 % — type 2 diabetes. The body mass index varied from 17.8 to 33.7 kg/m². According to the principles of the Helsinki Declaration, all the

patients were fully apprised of the subject matter of treatment and the drug properties.

The diagnosis was verified on the basis of a complex of clinical laboratory studies (general clinical tests, intestinal endoscopy, coprogram and stool culture, fractional multi-moment duodenal intubation). To study the functional state of the liver, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) activity, the levels of cholesterol, triglycerides, high-, low and very low density lipoproteins, total and direct bilirubin, blood total proteins, fasting glycaemia and glycemia 2 hours after glucose challenge, blood pressure were studied; insulin resistance index was calculated. All patients underwent ultrasound investigation (apparatus Aixplorer®, Supersonic Imagine, France) with shear wave elastography, which allows to get objective information about the stiffness, elastic properties of the liver tissue during a routine real-time ultrasonic scan. The presence of hepatic fibrosis was determined by the propagation of elastic waves of 20–30 ultrasonic pulses followed by calculating the average values of the deformation pressure (in kPa) [11]. Patients with viral hepatic lesions (hepatitis *B*, *C* viral markers, Epstein — Barr virus, and cytomegalovirus), autoimmune hepatitides were not enrolled in the study. To exclude helminthic invasion, chlamydiosis, toxoplasmosis, enzyme immunoassay was used.

All patients, depending on the treatment, were assigned into 2 groups: in the experimental group, in addition to the basic therapy, Larnamin and Lactiale were administered (L&L treatment); the patients in the control group remained on basic therapy without L&L treatment. Each group was subdivided into three subgroups depending on the first-listed diagnosis (NASH, ASH, DILI). All analyzed subgroups were equivalent by diagnosis, age and sex. Basic therapy included the low animal fat diet (30–90 g/day) and with restriction of particularly rapidly digestible fats (150 mg/day). As a part of basic treatment, the patients received behavioral therapy and adequate physical activity for 30 minutes/day.

According to the the L&L treatment, the LOLA and symbiotic were administered for 3 months.

The statistical processing was performed by means of the SPSS 13 system.

Results and their discussion. Our findings indicates, that after treatment of liver injury in two experimental groups (basic therapy with L&L treatment) patients were diagnosed with the significantly decreased manifestation of syndromes (table 1). However, under the L&L treatment the percentage of patients with diagnosed symptoms was extremely less (see table 1).

Under the influence of the treatment (see table 1), an amelioration of biochemical indicators, which characterize the condition of the liver, was showed. The frequency of significant changes was higher in the groups receiving L&L treatment as compared to those without them.

During the study of hepatic parenchymal elasticity in patients receiving L&L treatment, positive dynamics were noted. In patients with NASH after treatment, the indicators were (5.7 ± 0.8) kPa, which corresponds to F0—F1

Table 1

Dynamics of biochemical parameters after the L&L treatment of liver diseases

Parameter	NASH (n = 33)		ASH (n = 24)		DILI (n = 18)	
	Before treatment	After standard treatment	Before treatment	After standard treatment	After L&L treatment	Before treatment
Total bilirubin mmol/l	18.7 ± 2.4*	17.0 ± 2.1*	12.0 ± 2.4**	31.0 ± 2.8*	22.0 ± 0.7*	16 ± 2.4***
Direct bilirubin mmol/l	7.0 ± 0.4*	5.9 ± 0.7*	3.5 ± 0.6**	6.7 ± 0.3*	6.1 ± 0.4**	7.0 ± 0.4*
ALT, IU/l	45.0 ± 1.7*	39.0 ± 2.5**	24.0 ± 2.4***	64.0 ± 2.3*	47.0 ± 2.9**	22 ± 2.7***
AST, IU/l	40.0 ± 2.1*	35.0 ± 2.8**	22.0 ± 2.3***	72.0 ± 1.4*	54.0 ± 2.2**	32 ± 2.9***
GGTP, IU/l	37.8 ± 2.1*	29.0 ± 1.9**	19.1 ± 2.4***	87.1 ± 2.7*	69.0 ± 2.6**	27.6 ± 2.9***
Cholesterol, mmol/l	7.1 ± 0.4*	6.7 ± 0.8*	5.4 ± 0.7**	6.4 ± 0.6*	5.9 ± 0.8*	4.9 ± 0.6**
Total proteins, g/l	55.0 ± 3.0*	56.0 ± 5.0*	60.0 ± 3.0*	59.0 ± 7.0*	60.0 ± 5.0*	62.0 ± 4.0

Note: (here and in table 2) * — $P < 0.001$ as compared with healthy people; # — $P < 0.05$ as compared with patients before treatment; α — $P < 0.05$ as compared with standard treated patients.

stage of hepatic fibrosis, according to Metavir scale and is significantly lower than the indicators in the patients before treatment — (6.7 ± 1.3) kPa, F1 according to Metavir scale at $P < 0.001$.

In patients with ASH, the indicators after treatment were (6.1 ± 0.8) kPa, which corresponds to F0–F1 stage of hepatic fibrosis, according to Metavir scale and is significantly lower than the indicators in the patients before treatment — (7.8 ± 1.1) kPa (F1 according to Metavir scale) at $P < 0.001$ and (5.7 ± 1.1) kPa in patients with DILI after treatment, which corresponds to F0–F1 stage of hepatic fibrosis according to Metavir scale and is significantly lower than the indicators in the patients before treatment — (6.5 ± 1.1) kPa (F1 according to Metavir scale at $P < 0.001$).

After combination therapy with the use of Larnamine and Lactiale, in stool culture of 52 % of patients, the growth of Bifidobacteria was noted, as well as the growth of Lactobacteria in 67 % of patients; also a significant decrease in the number of Staphylococci, yeasts, Bacteroides, Protei, Cytophaga, Klebsiellae in 42 % of patients (table 2). These results indicated greater potency of the L&L treatment for restoration of microflora in patients compared to standard scheme.

Table 2

The percentage of patients with altered intestinal microflora composition after the L&L treatment of liver diseases

Microflora	NASH (n = 33)			ASH (n = 24)			DILI (n = 18)		
	Before treatment	After standard treatment	After L&L treatment	Before treatment	After standard treatment	After L&L treatment	Before treatment	After standard treatment	After L&L treatment
Bifido-bacteria	Normal, > 10^7 CFU/g	17*	37*#	73* α	11*	12*	64*# α	19*	35*#
	Below normal, < 10^7 CFU/g	67*	33*#	25* α	61*	68*	34*# α	57*	52*
	Absent	16*	30*#	2 α	28*	20*#	2* α	24*	13*#
Lacto-bacteria	Normal, > 10^7 CFU/g	6*	41*#	64 α	18*	24*	68* α	14	47*#
	Below normal, < 10^7 CFU/g	52*	32*#	23 α	71*	59*#	21* α	72*	39*#
	Absent	42*	27*#	13* α	11*	17*#	11* α	14*	14*
Pathogenic or opportunistic pathogenic microflora		72*	38*#	12 α	63*	40*#	25*# α	71*	62*
									15* α

As our data show, L&L treatment should be included into treatment complexes in patients with steatohepatitides of various aetiology. The L&L treatment prevents further spread of pathologic microflora and accelerates recovery.

Conclusions

- Under the influence of the drug formulation Larnamine and Lactiale, a normalisation of the intestinal microflora is observed, which has a positive effect on the functioning of the liver and the intestines, as well as an improvement of biochemical indicators, which is evidence of the activation of membrane enzymes necessary for normalisation of carbohydrate, fat and protein metabolism, reduction of manifestations of fatty degeneration; also, a decrease in the indicators on elastographic of liver is observed.
- The use of Larnamine and Lactiale in combination therapy in patients with NASH, ASH, DILI contributes to enhancement of the anti-inflammatory, hepatoprotective effect and the normalisation of the intestinal microflora.

References

- Bataller R., Rombouts K., Altamirano J., Marra F. Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2011. — 25. — P. 231–244.
- Baykova I. E., Nikitin I. G. Drug liver // Ross. Med. Zhurn. — 2009. — 1. — P. 1–3.

3. *Bueverov A. O., Eshanu V. S., Maevskaya M. V., Ivashkin V. T.* Essential phospholipids in the treatment of mixed origin steatohepatitis // *Klin. Perspekt. Gastroenterol. Gepatol.* — 2008. — № 1. — P. 17–22.
4. *Drapkina O. M., Korneeva O. H., Ivashkin V. T.* Therapy of nonalcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome: focus on essential phospholipids // *Lechashchiy Vrach.* — 2010. — № 2. — P. 18–24.
5. *Gerok V., Blum Kh. E.* Liver and biliary system. — M.: MEDpress-inform, 2009. — 199 p.
6. *Gong G., Xiang L., Yuan L. et al.* Protective effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on focal cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats // *PLoS One.* — 2014. — doi: 10.1371/journal.pone.0089450.
7. *Khomeriki S. G., Khomeriki N. M.* Alcoholic liver disease: pathogenesis, morphological manifestations, differential diagnosis and pathogenetic approaches to therapy // *Gastroenterologiya.* — 2012. — № 1. — P. 54–68.
8. *Machado M. V., Cortez-Pinto H.* Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — 20, № 36. — P. 12956–12980.
9. *Neuman M. G., French S. W., French B. A. et al.* Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis // *Exp. Mol. Pathol.* — 2014. — 97, № 3. — P. 492–510.
10. *Polunina T. E., Maev I. V.* Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment // *Gastroenterologija.* — 2012. — № 1. — P. 35–40.
11. *Velkov V. V.* Non-invasive biomarkers of fibrosis. Good-bye, biopsy?. — M.: Diiakon, 2009. — 40 p.
12. *Weiler S., Merz M., Kullak-Ublick G. A.* Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers? // *F1000Prime Rep.* — 2015. — 7. — doi: 10.12703/P7-34.
13. *Weismuller T. J., Lankisch T. O.* Biliary diseases — new insights and developments // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2011. — 136. — P. 713–716.

Received 20.02.2016

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТИ

Е. Г. Манжалій, В. Є. Кондратюк

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
МОЗ України, 01601 Київ

Наведено результати обстеження 33 хворих на неалкогольний стеатогепатит, 24 — на алкогольний стеатогепатит та 18 — на лікарсько-індуковані пошкодження печінки. У хворих із стеатогепатитами різної етіології були відзначенні зміни мікрофлори кишечника. Кишковий дисбіоз є основним джерелом ендотоксемії у хворих на стеатогепатити. Після комбінованої терапії даної патології *L*-орнітином-*L*-аспартатом і симбіотиком, спостерігалося поліпшення біохімічних, клінічних показників, та зниження жорсткості паренхіми печінки за даними еластографії і нормалізація мікрофлори кишечника. Використання *L*-орнітину-*L*-аспартату і симбіотика в ком-

плексах консервативного лікування стеатогепатитів допомагає запобігти розвитку ускладнень і підвищити ефективність лікування цих захворювань.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТАМИ

Э. Г. Манжалий, В. Е. Кондратюк

Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца МЗ Украины, 01601 Киев

Приведены результаты обследования 33 больных неалкогольным стеатогепатитом, 24 — алкогольным стеатогепатитом и 18 — лекарственными повреждениями печени. У больных с этими повреждениями печени были отмечены изменения в микрофлоре кишечника. Кишечный дисбиоз является основным источником эндотоксемии у больных стеатогепатитами. После комбинированной терапии данной патологии *L*-орнитином-*L*-аспартатом и симбиотиком, наблюдалась нормализация биохимических и клинических показателей, а также отмечалось снижение жесткости паренхимы печени (по данным эластографии) и нормализация микрофлоры кишечника. Использование *L*-орнитина-*L*-аспартата и симбиотика в комплексах консервативного лечения стеатогепатитов помогает предотвратить развитие осложнений и повысить эффективность лечения этих заболеваний.

Information about authors

Department of propedeutic of internal medicine № 2

V. E. Kondratuk — head of department, Dr.Med.Sci.
E. G. Manzhaliy — assistant of, PhD (elinam@ukr.net)

"Проблемы старения и долголетия", 2016, № 1. – С. 173–180

УДК 616.12-008.331.1-056.52-06:616.36/.361-008.6/.8

Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. В. Харченко, І. А. Якубовська

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
04201 Київ*

ВПЛИВ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЖОВЧНОГО МІХУРА НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

Обстежено 60 хворих жінок від 28 до 65 років з діагнозом ожиріння у поєднанні із хронічними захворюваннями жовчного міхура (ХЗЖМ). Наведені дані про позитивний вплив персоніфікованого харчування та дозованих фізичних навантажень на рівень показників стану ендотелію та ліпідів крові у хворих із ХЗЖМ на фоні ожиріння.

Ключові слова: ожиріння, захворювання жовчного міхура, динамічна сонографія, ліпіди крові, харчування.

Патологія жовчного міхура (ЖМ) займає одне з ведучих місць та зустрічається у кожної п'ятої дорослої людини [1, 2, 5, 11, 13]. Висока захворюваність хронічними захворюваннями жовчного міхура (ХЗЖМ) на фоні невпинного зростання кількості осіб з ожирінням призвела до збільшення випадків поєднання вказаних патологій. Ожиріння та асоційований з ним метаболічний синдром (МС) виявляються у 25 % дорослого населення планети, а серед осіб у віці старше 60 років — у 45 % [3, 10]. Висока частота коморбідної патології і смертність населення в світі від хронічних неінфекційних захворювань має тенденцію до збільшення і за прогнозами до 2030 р. складе до 69 % [4].

Провідними причинами розвитку ХЗЖМ, ожиріння та асоційованих з ним метаболічних порушень є незбалансоване високоенергетичне харчування та малорухливий спосіб життя [3, 9, 10, 15, 18]. Дані систематичних оглядів і проспективних досліджень вказують, що у пацієнтів з ожирінням основною причиною смертності є серцево-судинні захво-

рювання, частота яких вища, ніж у загальній популяції. Серед факторів ризику ускладнень серцево-судинної системи у хворих із ХЗЖМ на фоні ожиріння є розвиток атерогенної дисліпідемії [3, 9, 10, 18].

Порушення функціонального стану гепатобіліарної системи займає центральне місце в розвитку хронічної патології ЖМ та атеросклерозу. Об'єднуючим фактором цих двох найбільш поширеніх патологій є підвищення вмісту холестерину в крові при атеросклерозі та в жовчі у пацієнтів із хронічним некаменевим холециститом, холестериновим холілітіазом та холестерозом ЖМ. При цьому процеси формування атеросклеротичної бляшки в стінці артерій ідентичні розвитку холестерозу ЖМ. У ньому, подібно до судин при атеросклерозі, відбувається процес інфільтрації стінки ефірами холестерину, утворення пінистих клітин, потовщення стінки, зниження скоротливої функції органу [3, 11–13, 14].

Відомо, що центральним шляхом виведення надлишкового холестерину з організму є здатність печінки перетворювати холестерин у жовчні кислоти і виділяти його з жовчю. Порушення цього процесу призводить до перенасичення жовчі холестерином, а зниження концентрації жовчних кислот зменшує плинність жовчі, сприяє її застою, розвитку холестеринових каменів та холестерозу ЖМ [3, 5, 6, 8, 12, 13].

В останні роки увагу дослідників привертає так званий феномен метаболічно здорових осіб із ожирінням та хворих із нормальнюю та зниженою масою тіла. Вказаний феномен пов'язують із розподілом жирової тканини, збільшенням її вмісту у паренхіматозних органах, міокарді та м'язах [17]. Для діагностики перерозподілу жиру в організмі в якості доступного скринінгового дослідження використовується метод біомпедансометрії, який полягає у вимірюванні біоелектричного опору тіла [7, 9, 18, 19].

Метою даного дослідження було вивчення впливу комплексної терапії із застосуванням персоніфікованого харчування та фізичних навантажень різної інтенсивності на рівень показників стану ендотелію та ліпідів крові у хворих із ХЗЖМ на фоні ожиріння.

Обстежувані та методи. Обстежено 60 хворих жінок у віці від 28 до 65 років з діагнозом ожиріння в поєднанні із ХЗЖМ: з дисфункцією ЖМ за гіпотонічним типом (28 хворих), із хронічним некаменевим холециститом (18 хворих), холестерозом ЖМ (14 хворих). Антропометричні дослідження включали визначення IMT, окружність талії (ОТ), визначення відсотку жирової та знежиреної маси тіла за допомогою вагів *Tanita*.

В залежності від лікування хворі були розподілені на дві групи — основну та групу зіставлення. В основну групу ввійшло 30 хворих, яким призначалась індивідуальна дієта та збільшення фізичної активності за рахунок вправ, які направлені на збільшення м'язової маси тіла (фітнес) у поєднанні з аеробними навантаженнями, препарати стеатель та урсофальк. У групу зіставлення ввійшло 30 пацієнтів, яким призначали харчування з помірним обмеженням енергетичної цінності раціону, рекомендували збільшити фізичну активність, призначали препарат урсохол.

Енергетична цінність раціону хворих основної групи та групи зіставлення була однаковою та відповідала рекомендованим потребам, зменшеним на 400–500 ккал. Відмінність харчування хворих основної групи полягала у значному збільшенні квоти білка (до 2 г на 1 кг маси тіла) за рахунок нежирного м'яса, птиці та риби, зменшення в раціоні углеводів (до 3 г на 1 кг маси тіла) та нижню норму жиру (1,0–1,2 г на 1 кг маси тіла). Раціон групи зіставлення містив фізіологічну норму білка (1,2–1,5 г на 1 кг маси тіла) з помірним зменшенням углеводів (4–5 г на 1 кг маси тіла) та жирів (1,0–1,2 г на 1 кг маси тіла), а фізична активність збільшувалась за рахунок аеробних навантажень. Хворих двох груп порівнювали також зі здоровими ($n = 21$) без ожиріння.

Поряд із опитуваннями хворих, загальноприйнятими клінічними, лабораторними, інструментальними дослідженнями проведено визначення в крові рівня загального, прямого та непрямого білірубіну, тимолову пробу, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (Г-ГТ), концентрації в крові сечовини, креатиніну, загального холестерину (ЗХ), тригліциєридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХЛПНГ), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХЛПВГ). Функціональний стан ендотелію вивчали за рівнем у крові стабільних метаболітів NO (сума нітрит- та нітратаніонів) та рівнем у крові ендотеліну-1 (ЕТ-1).

Оцінку вірогідності відмінностей середніх величин проводили з використанням парного t -критерія Стьюдента.

Результати та їх обговорення. При обстеженні 60 хворих у 28 % із них виявлена дисфункція ЖМ за гіпотонічним типом, у 18 % — хронічний некаменевий холецистит, у 14 % — холестероз ЖМ. Результати сонографічного дослідження виявили у 54 пацієнтів ознаки жирової інфільтрації печінки. Біохімічні показники функціонально стану печінки були в межах норми у більшості обстежених. У 12 % хворих виявлено незначне збільшення активності АлТ, у 8 % — помірне підвищення рівня білірубіну, у 7 % — підвищення активності ЛФ в 1,8 рази, у 9 % — збільшення тимолової проби.

Дані антропометричних показників у обстежених хворих до та після 4-х місяців лікування наведені в табл. 1.

Таблиця 1
Антрапометричні показники у обстежених хворих

Показник	Здорові ($n = 21$)	Група зіставлення ($n = 30$)		Основна група ($n = 30$)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІМТ, kg/m^2	$24,3 \pm 0,7$	$35,9 \pm 1,3^*$	$32,5 \pm 1,1^*$	$36,8 \pm 1,5^*$	$30,1 \pm 1,2^{**}$
% жиру	$26,1 \pm 0,5$	$39,5 \pm 1,1^*$	$37,5 \pm 0,6^*$	$40,3 \pm 1,2^*$	$34,1 \pm 0,7^{**}$
% м'язової маси	$35,4 \pm 1,5$	$40,5 \pm 1,1$	$35,1 \pm 1,1^*$	$40,7 \pm 1,2$	$39,1 \pm 1,3$
ОТ	$78,5 \pm 1,2$	$110,3 \pm 3,2^*$	$105,5 \pm 2,1^*$	$112,3 \pm 3,9^*$	$96,5 \pm 2,1^{**}$

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з даними до лікування відповідної групи; # — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими.

До лікування обстежені хворі мали ожиріння, про що свідчили підвищені в 1,5 рази показники IMT порівняно зі здоровими в обох групах хворих ($P < 0,05$). Через 4 місяці лікування відзначено зниження IMT у хворих основної групи в 1,24 рази ($P < 0,05$), в контрольній групі зменшення IMT менш істотне — в 1,1 рази ($P > 0,05$). Аналіз складу тіла у обстежених хворих виявив збільшення відсотку жирової тканини — в 1,55 рази у хворих основної та в 1,51 рази групи зіставлення ($P < 0,05$). Після лікування у хворих основної групи відсоток жирової тканини знизився 1,2 рази ($P < 0,05$), в групі зіставлення відсоток жирової тканини зменшився в 1,05 рази ($P > 0,05$).

Важливe значення для перебігу захворювання має тип ожиріння. Для діагностики типу ожиріння важливe значення мають показники талії. Як видно із даних табл. 1, OT у хворих основної та групи зіставлення до лікування був в 1,43 та в 1,41 рази більший порівняно зі здоровими ($P < 0,05$), через 4 місяці лікування OT у хворих основної групи зменшився в 1,2 рази ($P < 0,05$), в групі зіставлення — в 1,05 рази ($P > 0,05$).

Інтенсивність фізичного навантаження у обстежених груп хворих була різною. Оцінка інтенсивності проводилась за допомогою крокоміру та даних пацієнтів щодо фізичних вправ. Хворі визначали кількість кроків при звичному режимі життя і додаткові кроки під час навантажень. Серед хворих, яким призначався режим підвищеної фізичної активності, можна виділити три підгрупи: 1 — у яких були 2000–3000 додаткових кроків на день і трактувались як незначне збільшення фізичного навантаження; 2 — 3000–5000 кроків на день і трактувались як хворі із помірним збільшенням фізичного навантаження; 3 — 5001–8000 додаткових кроків на день, результати яких трактували як значне збільшення фізичного навантаження (табл. 2).

Таблиця 2
Розподiл хворих за iнтенсивнiстю фiзичних навантажень

Збiльшення фiзичного навантаження	Група зiставлення (n = 30)	Основна група (n = 30)
1 пiдгрупа — незначне	20 (66,7 %)	7 (23,3 %)
2 пiдгрупа — помiрне	4 (13,3 %)	15 (50 %)
3 пiдгрупа — значне	1 (3,3 %)	8 (26,7 %)

Результати крокоміру показали, що хворі основної групи старалися дотримуватись рекомендацій, і їх середній показник збільшення кроків за місяць становив (4942 ± 397) кроків на день; середній показник збільшення кроків за місяць у хворих групи зіставлення був в 2,9 рази нижчий — (2509 ± 216) кроків на день ($P < 0,001$).

Вивчення функціонального стану ендотелію до та після лікування за рівнем у крові ендотеліальних вазоактивних речовин показало, що у хворих із ХЗЖМ на фоні ожиріння до лікування мав місце дисбаланс між ендотеліальними показниками вазодилатації та вазоконстрикції (табл. 3).

Концентрація NO в крові хворих обох груп в 1,8 рази нижча порівняно зі здоровими ($P < 0,05$), рівень ET-1 в основній групі в 2, а в групі порівняння в 1,9 рази вищий порівняно зі здоровими ($P < 0,05$).

Таким чином, у хворих із ХЗЖМ на фоні ожиріння виявлено зниження в крові рівня медіаторів вазодилатації та збільшення медіаторів вазоконстрикції.

Таблиця 3
Показники функцій ендотелію у обстежених хворих до та після лікування, $M \pm m$

Показник	Здорові (n = 21)	Група зіставлення (n = 30)	Основна група (n = 30)
Метаболіти NO, мкмоль/л			
До лікування	18,21 ± 1,13	10,15 ± 0,61*	10,11 ± 0,72*
Після лікування	—	11,68 ± 0,93	15,27 ± 1,12* ⁶
ET-1, нмоль/л			
До лікування	7,05 ± 0,41	13,96 ± 1,34*	13,01 ± 1,02*
Після лікування	—	12,08 ± 0,75	9,74 ± 0,61* ^{#α}

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з даними до лікування; # — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими; ⁶ — $P < 0,05$ порівняно з групою зіставлення.

З наведених в табл. 3 даних видно, що після лікування має місце позитивна динаміка значень показників ендотеліальної функції в обох групах пацієнтів, проте в основній групі вона більш значна. Так, через 4 міс від початку лікування у хворих основної групи рівень NO в крові збільшився в 1,5 рази ($P < 0,01$), в групі порівняння — в 1,1 рази ($P > 0,05$). Визначення концентрації ET-1 після лікування показало, що у хворих основної групи вона в сироватці крові зменшилася в 1,4 рази ($P < 0,01$), у хворих групи порівняння із помірним збільшенням фізичної активності — в 1,2 рази ($P > 0,05$).

Отримані дані дозволили зробити висновок про те, що ступінь нормалізації показників, які характеризують функціональний стан ендотелію, залежить від фізичної активності хворих, а збільшення фізичного навантаження супроводжується більш істотною нормалізацією медіаторів вазоконстрикції та вазодилатації, що зменшує ендотеліальну дисфункцію. Дані щодо рівня ліпідів у сироватці крові обстежених хворих наведені в табл. 4.

Таблиця 4
Показники ліпідів крові у обстежених хворих, ммоль/л (M ± m)

Показник	Здорові (n=21)	Група зіставлення (n=30)		Основна група (n=30)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХ	4,49 ± 0,13	7,57 ± 0,31*	6,05 ± 0,13* #	7,76 ± 0,39*	5,45 ± 0,23*#
ХЛПНГ	3,02 ± 0,07	5,53 ± 0,19*	4,71 ± 0,14* #	5,61 ± 0,21*	3,93 ± 0,09*
ХЛПВГ	1,47 ± 0,04	1,10 ± 0,03*	1,13 ± 0,04	1,05 ± 0,03*	1,35 ± 0,04*
ТГ	1,96 ± 0,21	4,50 ± 0,10*	3,61 ± 0,09* #	4,32 ± 0,15*	2,10 ± 0,09*

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з даними до лікування; # — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими.

Порушення ліпідного обміну займають значне місце серед метаболічних порушень у хворих із ХЗЖМ на фоні ожиріння [16]. Як видно

з табл. 4, концентрація ЗХ у сироватці крові хворих основної групи в 1,7 рази, групи порівняння — в 1,6, ХЛПНГ в основній групі — в 1,9 рази, а групи порівняння — в 1,8 разивища порівняно зі здоровими ($P < 0,001$ в обох випадках). Вивчення концентрації ХЛПВГ у сироватці крові виявило її зниження у хворих основної групи в 1,4 рази, в групі порівняння — в 1,3 рази порівняно зі здоровими ($P < 0,05$). Одним із ліпідів, який відзначався високим рівнем у сироватці крові хворих, є ТГ. У обстежених нами хворих основної групи концентрація ТГ у сироватці крові в 2,2 рази, в групі порівняння — в 2,3 рази вища порівняно зі здоровими ($P < 0,05$).

Після проведеного лікування у хворих основної групи виявлена виражена нормалізація показників ліпідного обміну, яка проявлялась зниженням рівня в сироватці крові ЗХ — в 1,4 рази, ХЛПНГ — в 1,43 рази, а ТГ — в 2 рази ($P < 0,05$ у всіх випадках). У хворих групи порівняння також спостерігала позитивна динаміка значень показників ліпідного обміну в сироватці крові, проте менш значна. Так, на відміну від хворих основної групи, у яких після лікування відзначено статистично вірогідне підвищення рівня в сироватці крові ЛПВГ — в 1,3 рази, то у хворих групи порівняння значення показників після лікування практично не змінились.

Висновки

1. У хворих із ХЗЖМ на фоні ожиріння мають місце зміни ендотеліальної дисфункції зі зниженням в крові рівня медіаторів вазодилатації та збільшенням медіаторів вазоконстиракції, порушення ліпідного обміну з підвищением в крові рівня атерогенних ліпідів та зменшенням концентрації антиатерогенних ліпопротеїнів високої густини.
2. Призначення персоніфікованого харчування зі збільшенням вмісту в раціоні білка, помірним зменшенням жиру та значним обмеженням вуглеводів, фізичних навантажень аеробного характеру та вправ, спрямованих на збільшення м'язової маси тіла, левокарнітину та урсофальку виявляло високий лікувальний ефект, який проявляється зменшенням маси тіла, нормалізацією компонентного складу тіла, рівня ліпідів крові та значень показників функціонального стану ендотелію.

Список використаної літератури

1. Ардатская М. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 71–77.
2. Барановский А. Гастроэнтерология. Справочник. — СПб., 2013. — 512 с.
3. Беловол А. Н., Князьков И. И. Ожирение: терапевтические подходы к ведению пациентов // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2013. — № 2. — С. 30–38.
4. Вопросы стратегии и тактики профилактики донозологических состояний и заболеваний внутренних органов / Под ред. В. Г. Радченко. — М., 2011. — 397 с.
5. Гирса В. Н. Характеристика вариантности билиарной патологии // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. — 2012. — № 1. — С. 60–72.

6. Дроговоз С. М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты // Провизор. — 2008. — № 9. — С. 17–19.
7. Лапик І. А., Шарафетдинов Х. Х., Плотникова О. А., Семенченко І. Ю. Влияние диетотерапии на показатели состава тела у больных ожирением и сахарным диабетом типа 2 // Вопросы питания. — 2013. — 82. — № 1. — С. 53–58.
8. Радченко О. М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування // Рациональная фармакотерапия. — 2012. — № 2. — С. 28–32.
9. Соболєва Н. П., Руднев С. Г., Николаєв Д. В. и др. Биоимпедансний скрінінг населення Росії в центрах здоров'я: Распространенность избыточной массы тела и ожирения // Рос. мед. журн. — 2014. — 20, № 4. — С. 4–13.
10. Центр СМИ ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. — № 311. — Май, 2012.
11. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2010. — 12, № 2. — P. 130–134.
12. Chen P. F., Nimeri A., Pham Q. H. et al. The clinical diagnosis of chronic acalculous cholecystitis // Surgery. — 2001. — 130. — P. 578–581.
13. Dauer M., Lammert F. Mandatory and optional function tests for biliary disorders // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2009. — 23, № 3. — P. 441–451.
14. Hansel S. L., DiBaise J. K. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2010. — 39. — P. 369–379.
15. Ho J. Y., Kraemer W. J., Volek J. S. et al. L-Carnitine l-tartrate supplementation favorably affects biochemical markers of recovery from physical exertion in middle-aged men and women // Metabolism. — 2010. — 59, № 8. — P. 1190–1199.
16. Kovacs T. R., Ussher J. R., Noland R. C. et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance // Cell Metab. — 2008. — 7. — P. 45–56.
17. Marciani L., Cox E. F., Hoad C. L. et al. Effects of various food ingredients on gall bladder emptying // Eur. J. Clin. Nutr. — 2013. — 67. — P. 1182–1187.
18. Magoulas P. L., El-Hattab A. W. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management // Orphanet J. Rare Dis. — 2012. — 7 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.ojrd.com/content/7/1/68>
19. Phillips S. A., Choe C. C., Ciaraldi T. P. et al. Adipocyte differentiation-related protein in human skeletal muscle: relationship to insulin sensitivity // Obesity Research. — 2001. — 13. — P. 1321–1329.

Надійшла 16.02.2016

**ВЛИЯНИЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПИТАНИЯ
И ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ
НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ**

Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, В. В. Харченко, И. А. Якубовская

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, 04201 Киев

Обследовано 60 больных женщин от 28 до 65 лет с диагнозом ожирение в сочетании с хроническими заболеваниями желчного пузыря (ХЭЖП). Приведены данные о положительном влиянии персонифицированного питания и дозированных физических нагрузок на уровень показателей состояния эндотелия и липидов крови у больных с ХЭЖП на фоне ожирения.

**IMPACT OF PERSONIFIED NUTRITION AND DOSED
PHYSICAL ACTIVITY IN TREATMENT OF GALL BLADDER
CHRONIC DISEASES WITH CONCOMITANT OBESITY**

**N. V. Kharchenko, G. A. Anokhina, V. V. Kharchenko,
I. A. Yakubovskaya**

The P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health, 04201 Kiev

This paper presents the data about positive effects of personified nutrition and dosed physical activity on the blood level of endothelium functioning and blood lipid contents in the patients with chronic gall bladder diseases with concomitant obesity.

Відомості про авторів

Кафедра гастроентерології, дістології і ендоскопії

Н. В. Харченко — зав. кафедрою, член-кор. НАМН України
Г. А. Анохіна — професор кафедри, д. м. н. (111478a@gmail.com)
В. В. Харченко — доцент кафедри, д.м. н.

І. А. Якубовська — аспірант кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги

**Scientific-Practical Conference "Nutrition, Health, Longevity"
commemorating the 85th birthday anniversary of prof. Yu. G. Grigorov
Kyiv , 16–17 May 2016**

Part I

CONTENTS

Bezrukov V. V., Sineok L. L. Live, scientific and social activities of distinguished ukrainian scientist, the founder of gerodietetics, professor Yuri Grigorievich Grigorov (16.05.1931–01.11.2010) (to the 85th anniversary of birthday) 3

Biology of aging

Kovalyova A. A., Velikaia M. M. I. I. Mechnikov — the founder of theory of aging and doctrine of probiotics..... 11

Dubinina N. V. Intestinal microflora and its impact on human health and aging... 23

Koval A. V., Podrushnyak A. E. Influence of trans-isomers of fatty acids on premature aging..... 31

Bolshak Yu. V., Voronov S. V., Kaganov V. Ya., Solntseva T. A. Reagentless activation of human environment,drinking water and foodstuff — factors optimizing electron state of cellular environment which influence on improving health and longevity 40

Goudoshikov V. I., Prokhorov L. Yu. Important contribution of perinatal nutrition and hormonal programming/imprinting to pathogenesis of age-related diseases 50

Kuprash L. P., Kuprash E. V., Gudarenko, S. A. Grinenko Yu. A. Geriatric aspect of drugs and food interaction 59

Beliaeva L. Eu., Fedchenko A. N., Lihetskaia I. V., Halinskaia K. B. Pathophysiological substantiation for using nutraceuticals based on fish oil for prevention of outcomes induced by prenatal stress 68

Gorbach T. V., Gubina-Vakulyck G. I., Denisenko S. A. Influence of genetically modified soy in experimental animals diet on the metabolism and histology of liver and kidneys 80

Tolstun D. A. Circadian rhythm of the energy homeostasis in mice of various ages..... 87

Geriatrics

Pytetskaia N. I. Hypertension and obesity in elderly patients 98

Karpenko P. A., Fedorova D. V., Bykova T. L. Alimentary factor in treatment of patients with metabolic syndrome 105

Chagarovsky A. P., Gavalko Yu. V., Sineok L. L., Romanenko M. S., Naumchuk N. S. Correction of lipid and carbohydrate metabolism in the elderly with metabolic syndrome using probiotic cultures 114

<i>Labinsky A. I., Labinskaia G. B.</i> Efficacy of free dietary regimen in the treatment of patients with postprandial distress syndrome	125
<i>Bakaliuk T. G.</i> Efficacy of dietary correction in a complex of rehabilitation activities in elderly patients with osteoarthritis	133
<i>Povoroznyuk V. V., Dotsenko V. F., Balatskaia N. I., Muts V. Y., Syneyok L. L., Bortnichuk O. V., Gavalko Yu. V., Havrysh A. V., Musienko A. S., Solonenko T. Yu.</i> Fortified bread efficacy in postmenopausal women with vitamin D deficiency and insufficiency.....	148
<i>Stepanov Yu. M., Zygalo E. V., Stoikovich M. V., Sorochan O. V.</i> Small intestine microbiota in patients with chronic bowel diseases depending on their nutritional status	156
<i>Manzhalii E. G., Kondratiuk V. E.</i> Increasing efficacy of treatment patients with steatohepatitis	166
<i>Kharchenko N. V., Anokhina G. A., Kharchenko V. V., Yakubovskaia I. A.</i> Impact of personalized nutrition and dosed physical activity in treatment of gall bladder chronic diseases with concomitant obesity.....	173

electron version: <http://geront.kiev.ua/psid/index.htm>

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале "Проблемы старения и долголетия" публикуются оригинальные и обзорные статьи по исследованию молекулярных, клеточных, системных механизмов старения, по поискам подходов к увеличению продолжительности жизни, по выяснению патогенеза, особенностей течения, диагностики и лечения болезней у пожилых и старых людей, а также практические рекомендации; по социальным и гигиеническим аспектам геронтологии, истории геронтологии, рецензии и хроника.

При направлении материалов просим руководствоваться следующими положениями:

1. Статьи публикуются на украинском, русском или английском языках.
2. Авторский оригинал (в 2 экз.) включает в себя следующие материалы:
 - текст (статья — до 15 с., обзор — до 20 с.);
 - список использованной литературы;
 - таблицы (на отдельных страницах и файлах);
 - рисунки (на отдельных страницах и файлах);
 - подписи к рисункам;
 - рефераты на украинском или русском и английском языках объемом по 0,5 с.
3. На 1-й странице указываются: 1) шифр УДК; 2) фамилии и инициалы авторов, их должности, ученые и научные звания; 3) название статьи; 4) учреждения, где работают авторы, почтовый индекс, город; 5) ключевые слова — от 5 до 10 слов или словосочетаний, которые раскрывают содержание статьи. На последней странице текста — подписи всех авторов, а также почтовый и электронный адреса, номера телефонов (служебный, домашний, мобильный) автора, с которым редакция будет вести переписку.
4. Рекомендуется придерживаться следующей структуры изложения: введение, материал (обследуемые) и методы, результаты и их обсуждение. В тексте следует избегать прямого повторения данных таблиц.
5. При подготовке текста на компьютере (шрифт *Times New Roman*, кегль 12, полтора интервала) помимо распечатанного материала следует присыпать дискету (которую редакция вернет автору); при этом файл, набранный в *MS Word for Windows*, должен быть сохранен в формате *RTF*.
6. Величины измерений приводятся в единицах СИ.
7. Список использованной литературы оформляется на отдельных страницах. Авторы перечисляются в алфавитном порядке — сначала кириллицей, затем латиницей. Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках (напр. [5]). Порядок оформления: для монографий — фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания, издательство, год, общее количество страниц; для статей из журналов и сборников — фамилии и инициалы авторов, полное название статьи, стандартно сокращенное название журнала или название сборника, год издания, том, номер, страницы (первая и последняя), на которых помещена статья.
8. Редакция оставляет за собою право на научное и литературное редактирование статьи.

Проблеми старіння та довголіття, т. 25, № 1, 2016

Засновник та видавець

Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАН України".
04114, Київ-114, вул. Вишгородська, 67

Підготовлено до друку та виготовлено в Державному підприємстві

"Інженерно-виробничий центр АЛКОН НАН України"

04074, м. Київ, вул. Автозаводська, 2, тел. (044) 430-82-47

Національна академія медичних наук України
 Міністерство охорони здоров'я України
 Наукове медичне товариство геронтологів і геріатрів України
 ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України"

**VI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
 ГЕРОНТОЛОГІВ І ГЕРІАТРІВ УКРАЇНИ
 Київ, 19–21 жовтня 2016 р.**

Наукова програма

- Молекулярно-генетичні та нейрогуморальні механізми старіння
- Зміни фізіологічних систем при старінні, механізми розвитку залежності від віку патології
- Стрес і вік
- Прискорене старіння, маркери старіння, біологічний і функціональний вік
- Нейropsихологічні аспекти старіння
- Нейродегенеративні захворювання ЦНС
- Старіння та ендокринна патологія
- Імунітет та імунопатологія в старості
- Старіння й захворювання серцевосудинної системи
- Мікроциркуляція та реологічні властивості крові при старінні й патології
- Захворювання венозної системи в похилому віці
- Вікові зміни та патологія травної системи
- Патологія нирок у людей старшого віку
- Остеопороз і старіння
- Захворювання опорно-рухового апарату та вік
- Онкологічні проблеми в геріатрії
- Хірургія та урологія в геріатрії
- Проблеми геріатричної стоматології
- Офтальмологія та оториноларингологія в геріатрії
- Геріатрична фармакологія, розробка й вивчення ефективності геропротекторів, немедикаментозні методи впливу на старіючий організм
- Медико-демографічні та соціально-економічні проблеми старіння населення;
- Медична, трудова й соціальна реабілітація людей старшого віку
- Медико-соціальна допомога населенню старшого віку

Тези слід подавати в електронному вигляді, обсяг тез не має перевищувати одну сторінку через 1,5 інтервалу (шрифт Times New Roman, розмір 12, без переносів). Заголовок тез друкарють великими літерами, з нового рядка — ініціали та прізвища авторів; прізвище доповідача підкреслити; у наступному рядку — назва закладу, місто.

Структура тез: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати; висновки.

Тези (разом із сканованою копією квитанції про оплату видавничих витрат — 100 грн.) слід надсилати на адресу секретаріату електронною поштою. При відсутності листа — підтвердження про отримання тез протягом 5 днів просимо зв'язатись із секретаріатом за телефоном. При неможливості надсилання тез електронною поштою вони можуть бути надіслані в розгорнутому вигляді в конверті форматом А4. До друкованих матеріалів обов'язково додається диск із текстом у редакторі Word та копією квитанції про сплату внеску на видавничі витрати.

Кінцевий термін подання тез — 1 червня 2016 р.

Адреса секретаріату: Н. В. Григор'єва
 ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України",
 вул. Вишгородська, 67, 04114, Київ
 Телефони: (044) 430-41-74; 254-05-50; 430-40-68.
 Факс: (044) 430-41-74; 432-99-56.
 Електронна пошта: Crystal_ng@ukr.net