

На правах рукописи

ЧЕРЕПАНОВА Кристина Александровна

**ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОГО ЭФФЕКТА ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА
НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ
В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ**

1.5.4. Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2022

Работа выполнена в бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Корчина Татьяна Яковлевна.

Официальные оппоненты:

Тихазе Алла Карловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел биохимии свободнорадикальных процессов Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, главный научный сотрудник;

Микашинович Зоя Ивановна, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и клинической биохимии №1, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 18 мая 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02
доктор медицинских наук,
профессор



Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет 2 типа (СД) – это сложное и многофакторное метаболическое заболевание, влияющее как на качество, так и на продолжительность жизни населения (М.И. Балаболкин, 2000; И.И. Дедов и др., 2016, 2017; М.В. Шестакова и др., 2019; С.И. Li, 2015; Diabetes Care, 2015; S. Chatterjee, K. Khunti, M.J. Davies, 2017). Несмотря на успехи, достигнутые при изучении СД, разработку и внедрение большого числа научно-исследовательских и лечебно-диагностических мероприятий, заболеваемость СД неуклонно растет во всем мире (И.М. Быков и др., 2017; И.И. Дедов и др., 2016, 2017; S. Chatterjee, K. Khunti, M.J. Davies, 2017). Уровень заболеваемости СД в мире с 1980 года увеличился практически вдвое с 4,7% до 8,5% среди взрослого населения (Global report on diabetes, 2018). В неблагоприятных климатогеографических условиях Севера эти показатели еще более ухудшаются: распространенность СД в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) составила в 2018 г. – 3281,07 на 100000 населения, в 2019 – 3421,57, в 2020 – 3600,4. Из них на СД 2 типа пришлось 94% от общего числа выявленных случаев СД. Среди причин смерти больных СД, сердечно-сосудистым заболеваниям отведено лидирующее место. Это можно объяснить манифестацией свободно-радикального окисления (СРО) как основного звена патогенеза СД и его сосудистых осложнений (И.М. Быков и др., 2015; Е.А. Алексеенко, И.М. Быков, И.А. Луконин, 2017; О.В. Козорезова и др., 2017; А.А. Basov, V.A. Akopova, I.M. Bykov, 2013; D. Domanico, S. Fragiotta, A. Cutini, 2015; V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, 2017). Развитию макро- и микроангиопатии при СД, способствуют первичные (липогидроксипероксиды) и вторичные (малоновый альдегид) продукты СРО, которые продуцируют развитие деструктивных изменений сосудистой стенки (Т.В. Давыдова, Э.И. Золоева, 2009; V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, 2017). Поэтому срыв в системе «липопероксидация – антиоксиданты», часто наблюдаемый у пришлого населения Севера, приводит к частому и более раннему возникновению пред-, а затем, и патологических состояний (Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев, 2013; Р.С. Рахманов, Т.В. Блинова, А.В. Тарасов, 2014; З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, И.А. Семенец, 2021; E. Birben et al., 2012; K. Nowotny et al., 2015; E.G. Butkowski, H.F. Jelinek, 2017; S.V. Notova et al., 2018). Полученные в ходе экспериментальных и клинических условиях сведения убедительно свидетельствуют о том, что при снижении уровня гликемии у больных СД происходит выраженное снижение процесса окисления ЛПНП (В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, 2016). В последние годы обнаружено, что при окислении глюкозы создаются предпосылки для образования таких низкомолекулярных продуктов как глиоксаль и метилглиоксаль, которые способствуют формированию карбонильного стресса (В.З. Ланкин и др., 2018). Доказано, что интенсификация СРО активизирует стрессочувствительные механизмы инсулинорезистентности и уменьшение выработки инсулина (А.И. Федотова и др., 2015). Одним из способов предотвращения активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) является применение антиоксидантов, способных тормозить процесс СРО. В настоящее время большая роль отведена природным антиокси-

дантам, в частности, дигидрокверцетину (С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Л.С. Корнеева, 2011; В.А. Доровских, С.С. Целуйко, Н.В. Симонова, 2013; Ю.С. Тараховский и др., 2013; Ю.П. Фомичев и др., 2017; Я.И. Яшин и др., 2017; Л.А. Миняйло, 2020; L. Hooper et al., 2008; I. Pyasov et al., 2020).

Питание – основополагающая константа здоровья. Нарушение поступления в организм с пищей макро- и микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование систем органов и организма в целом, способно привести к развитию неинфекционных заболеваний (СД, ожирение, атеросклероз, болезни органов пищеварения и др.) (Г.Н. Энгельгард, Х.Х. Шарафетдинов, 2014; В.М. Коденцова и др., 2017; Н.А. Никифорова, Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова, 2018; Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко, 2018; И.Ю. Тармаева и др., 2018; Р.М. Раджаббадиев и др., 2019; S.V. Notova et al., 2017). Макро- и микроэлементы занимают крайне важное место в управлении метаболизмом: в регуляции углеводного и липидного обмена и антиоксидантной защиты организма принимают участие кальций, магний, хром, цинк, селен и др. (Т.Я. Корчина и др. 2014, 2018; А.В. Скальный, 2018; F. Horton et al., 2014; A.V. Skalny, 2014; V. E. Martinez, 2016; N.Z. Gammoh, 2017).

Степень разработанности темы исследования. Известно, что ключевая роль в развитии сосудистых осложнений СД 2 типа отведена ПОЛ, спровоцированному нарушением углеводного обмена (К.И. Мелконян и др., 2015; Л.В. Беленькая и др., 2016; В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, 2016; Е.А. Алексеенко, И.М. Быков, И.А. Луконин, 2017; И.М. Быков и др., 2017; А.А. Vasov, V.A. Акорова, I.M. Вуков, 2013; E.G. Butkowski, H.F. Jelinek, 2016). В этой связи исследование ПОЛ у пациентов с СД 2 типа с последующей его коррекцией с клинической точки зрения является крайне важным.

В ХМАО суровый северный климат обуславливает развитие «северного типа» метаболизма у жителей региона. Усиление дизадаптивных процессов организма предрасполагает к усиленной продукции свободных радикалов с последующим развитием патологических состояний и заболеваний (Е.В. Севостьянова, 2013; М.А. Даренская, 2014; Л.А. Миняйло, 2020).

Роль биоэлементов в процессе жизнедеятельности организмов изучена и представлена в многочисленных исследованиях (Т.Я. Корчина и др., 2014, 2018; И.В. Радыш и др., 2015; А.В. Скальный, 2018; F. Horton et al., 2014; Skalny A.V., 2014; V. E. Martinez, 2016; L. Schmolz et al., 2016; N.Z. Gammoh, 2017). Дефицит биоэлементов, участвующих в углеводном и липидном обмене и антиоксидантной системе защиты (АОЗ), может вызывать нарушения с метаболическим дисбалансом (М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская, 2007; Я.И. Григус и др., 2015; А.В. Скальный, 2018; F. Horton et al., 2014; N.Z. Gammoh, 2017; P. Lips et al., 2017; N. Martin-Calvo, M.A. Martinez-Gonzalez, 2017; J. P. Schuchardt, A. Hahn, 2017).

Цель исследования: оценить эффективность влияния дигидрокверцетина на состояние окислительно-восстановительного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях северного региона.

Задачи исследования:

1. проанализировать поступление нутриентов с пищей у взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска, дать оценку роли алиментарного фактора в формировании сахарного диабета 2 типа. Выявить изменения показателей элементного статуса у жителей г. Ханты-Мансийска как критерия диагностики формирования нарушений обмена углеводов и липидов и антиоксидантной защиты;

2. изучить основные показатели, определяющие состояние про- и антиоксидантной активности у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа;

3. выявить основные показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа;

4. установить наличие корреляций между показателями, характеризующими углеводный и липидный обмен, и элементным статусом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проживающих на Севере;

5. оценить эффективность биофлавоноида – дигидрокверцетина для коррекции состояния окислительного метаболизма у лиц с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях Севера.

Научная новизна. Получены новые данные о состоянии нутриентного статуса у лиц с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в неблагоприятных условиях урбанизированного Севера, представленного увеличением доли жиров на фоне низкого содержания витаминов-антиоксидантов и биоэлементов. Установлена роль алиментарного фактора как риска развития метаболических нарушений.

Установлено, что механизмы, обеспечивающие антиоксидантную защиту организма, менее совершенны у больных сахарным диабетом 2 типа, а именно: в следствие дефицита цинка, селена и витаминов С, Е, D.

Впервые показано, что прием биофлавоноида дигидрокверцетина на протяжении 12 недель способствовал эффективной коррекции окислительного метаболизма: снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантной системы защиты организма у жителей северного региона с сахарным диабетом 2 типа.

Теоретическая и практическая ценность работы. Полученные результаты проведенных исследований вносят вклад в изучение механизма нарушений обмена углеводов и липидов в организме человека, подвергающегося негативно-му влиянию алиментарного фактора и среды обитания. Совокупность полученных данных в ходе диссертационного исследования, может способствовать расширению научных представлений о тесной взаимосвязи обеспеченности организма витаминами и биоэлементами, и рационами питания больных, страдающих СД 2 типа. Полученные результаты исследования могут быть применены для раннего выявления признаков хронической недостаточности витаминов-антиоксидантов и биоэлементов на современном уровне и профилактики развития СД 2 типа в практической медицине.

Использование комплекса методов, необходимых для выявления факторов

риска развития СД у жителей северного региона, позволит в полном объеме организовать необходимую своевременную медико-профилактическую помощь пациентам с целью укрепления здоровья, улучшения качества и продолжительности жизни, а также снижения смертности от заболеваний, ассоциированных с СД 2 типа и его осложнений.

С целью коррекции метаболических изменений и профилактики развития СД 2 типа предложено применение биоантиоксиданта «Дигидрохверцетин Байкальский» в дозе, эффективной для обеспечения антиоксидантного, адаптогенного и протективного эффектов и не способствующей развитию побочных действий.

Для реализации поставленных задач, для всех исследуемых был оформлен протокол исследования, включающий в себя персональные и лабораторные данные. Настоящее исследование включало в себя оценку состояния показателей углеводного и липидного профиля, окислительно-восстановительного гомеостаза, состояния микроэлементного и нутриентного статуса, обследуемых лиц, проживающих на Севере.

Методология и методы исследования. В соответствии с разработанной диссертантом схемой исследования проводились сбор данных и обработка результатов исследования, с применением современных биохимических, анкетных и статистических методов, адекватных поставленным задачам, современного оборудования, и с использованием пакета прикладных программ у пациентов, страдающих СД 2 типа, и без него в возрасте 48-65 лет. По результатам исследования дана оценка эффективности использования биоантиоксиданта «Дигидрохверцетин Байкальский» с целью коррекции метаболических изменений у лиц с СД 2 типа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хроническая недостаточность витаминов С, Е, D, биоэлементов Zn и Se на фоне избытка в рационе питания жиров у населения Северных широт является метаболической основой нарушений про- и антиоксидантного баланса у лиц с сахарным диабетом 2 типа и может служить критерием для выявления групп риска.

2. Прием биофлавоноида дигидрохверцетина способствует эффективной коррекции окислительного метаболизма: снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантной системы защиты организма у жителей северного региона с сахарным диабетом 2 типа.

Степень достоверности и апробация работы. Диссертационное исследование выполнено с использованием адекватных и информативных методов исследований. В исследовании использовалось достаточное число наблюдений (n=132), наличие основной группы (с СД 2 типа) и группы контроля (пациенты без СД 2 типа). Полученный в ходе исследования материал включает достаточное число проведенных клинико-лабораторных исследований. Предварительная обработка данных проводилась с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2013, статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программного комплекса Statistica 8.0.

Результаты диссертационных исследований доложены и обсуждены на науч-

но-практических конференциях Всероссийского и Международного уровней: XXI Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической медицины» г. Ханты-Мансийск, 17 мая 2019 г; Международном научном форуме «Наука и инновации – Современные концепции» г. Москва, 18 октября 2019 г; Международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы», г. Красноярск 11 ноября 2020 г.; Международной научно-практической конференции «Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире», г. Санкт-Петербург 25-26 декабря 2020 г.; XXIV международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки», г. North Charleston 07-08 декабря 2020 г.; V-Международной научно-практической конференции Наука в XXI веке: инновационный потенциал развития, г. Уфа 23 марта 2021 г.; V- Международной научно-практической конференции Fundamental and applied approaches to solving scientific problems, г. Уфа 26 марта 2021 г.; заседании проблемной комиссии по медико-биологическим наукам Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (протокол № 3 (48) от 27 апреля 2021 г.); семинаре с международным участием «Адаптация и экология человека на Севере. Элементный статус населения арктической и приарктической зоны Российской Федерации», г. Ханты-Мансийск 17-18 февраля 2022 г.

Публикации по теме диссертации. Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, из которых 6 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним.

Диссертационное исследование включено в программу научно-исследовательских работ и инноваций «Механизмы адаптации и гомеостаза у человека в норме и при патологии в условиях северных территорий», рег. № 01.02.2014. 08367., а также целевую региональную научно-исследовательскую программу «Изучение механизмов адаптации к природно-климатическим и экологическим условиям ХМАО-Югры», финансируемую Департаментом образования и молодежной политики Правительства ХМАО-Югры (приказ № 1812 от 29.12.2015 года).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в учебном процессе на факультете последипломного образования Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (акт внедрения от 08.11.2021), на факультете «Лечебное дело» Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) (акт внедрения от 09.11.2021) и Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск) (акт внедрения от 31.08.2021).

Личный вклад автора. Диссертантом лично сформулирована проблема, цель и задачи исследования, определен дизайн и методы исследования, провер-

ка и группировка данных, осуществлена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Проведен анализ литературных данных и сопоставление их с собственными результатами, сформулированы основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту, выводы, подготовлена диссертация. Личный вклад автора более 85%.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа выполнена классическом стиле, изложена на 147 страницах машинописного текста. Состоит из 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержит 15 рисунков и 13 таблиц. Библиографический список представлен 300 источниками, в том числе 159 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено с соблюдением требований, установленных в Хельсинской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС) (протокол №125 от 06.10.2017 – решение междисциплинарного этического комитета БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»).

Для реализации поставленных задач диссертационного исследования работа проводилась в 4 этапа. Под наблюдением находились 132 взрослых жителя из числа некоренного населения г. Ханты-Мансийска. Средний возраст составил $53,6 \pm 1,1$ года.

Подбор исследуемых лиц осуществлялся с критериями включения и исключения:

Критерии включения в I основную группу:

1. Сахарный диабет 2 типа со сроком заболевания более 5 лет.
2. Паспортный возраст исследуемых 48-65 лет.
3. Наличие диабетических макро- и микрососудистых осложнений.
4. Лечение СД 2 типа пероральными сахароснижающими препаратами.
5. Наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения из I основной группы:

1. Сахарный диабет 1 типа
2. Лечение СД 2 типа препаратами инсулина.
3. Отсутствие добровольного информированного согласия.

Критерием включения во II контрольную группу условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы, считалось отсутствие в анамнезе диагноза СД.

Первый этап: с учетом критериев включения и исключения методом сплошной выборки сформированы I – основная и II – контрольная группы:

- основная группа – 78 (59,1%) пациентов, страдающих СД 2 типа
- контрольная группа – 54 (40,9%) относительно здоровых добровольцев.

Второй этап: проведение оценки суточного рациона питания, оценки элементного статуса; клиничко-лабораторных обследований пациентов;

Третий этап: комплексная оценка выявленных нарушений;

Четвертый этап: методом сплошной выборки сформирована группа паци-

ентов из числа основной группы для проведения коррекции метаболических нарушений препаратом «Дигидрокверцетин Байкальский».

Для **оценки питания** исследуемых лиц проведен анализ трехдневного рациона питания с использованием программы «АСПОН-питание» - достаточно простого метода, не изменяющего привычного питания. Метод основан на воспроизведении обследуемым лицом по памяти рациона питания за предшествующие 3 дня. Подсчет потребляемых макро – и микронутриентов и энергии проводили при помощи справочных таблиц содержания нутриентов в блюдах (В.А. Тутельян и др., 2012). Полученные результаты сравнивали с физиологической потребностью (ФП) в энергии и пищевых веществах – МР 2.3.1.2432-08.

Лабораторные исследования крови обследуемых взрослых лиц из числа некоренного населения г. Ханты – Мансийска проводились на базе БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница» в отделении клинико-лабораторной диагностики. Для исследования использовали цельную кровь, получаемую при заборе крови в одноразовые системы – вакутайнеры фирмы «Becton Dickinson VR» (Англия). Для получения сыворотки центрифугировали кровь в течение 15 минут при 3000 об/мин. Для приготовления плазмы, использовали вакутайнеры с предварительным содержанием в них антикоагулянта.

Определение концентрации показателей углеводного профиля

Концентрацию глюкозы крови определяли гексокиназным методом в венозной крови с применением коммерческих реактивов фирмы «Termo electron corporation» (Финляндия). Регистрация осуществлялась при длине волны 340 нм по светопоглощению НАДН.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C) определяли в цельной крови фотометрическим методом с антикоагулянтом (ЭДТА).

Определение концентрации показателей липидного профиля

Используя стандартные энзиматические методики в сыворотке венозной крови на автоматическом биохимическом анализаторе AU – 680 фирмы «Beckman Coulter» - (США) с помощью реактивов фирмы «Termo electron corporation» (Финляндия) проводили анализ липидного профиля: определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Содержание холестерина ЛПНП и ЛПОНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2; \text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}.$$

Расчет индекса атерогенности (ИА) производился по формуле: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) / \text{ХСЛПВП}$

Высокий уровень ИА свидетельствует об атерогенности липидного спектра. Физиологически допустимым значением ИА принято считать ≤ 3 .

Параметры углеводного и липидного профиля сравнивали с референтными значениями, определенными как критерии диагностики сахарного диабета (И.И. Дедов, 2019).

Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови

В образцах крови определяли следующие показатели состояния свободно-

радикального окисления (CPO): гидроперекиси липидов (ГПл) и продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой (TBARS). Для реализации данного фрагмента исследования использовали соответствующие наборы PerOx фирмы «Immundiagnostik AG» (Германия), позволяющие колориметрическим методом определять перекиси, присутствующие в образцах сыворотки крови, с использованием микропланшетного ридера на автоматизированном ИФА анализаторе ADALTIS фирмы «Personal Lab.» (Италия). Полученные результаты выражали в мкмоль/л.

Концентрацию вторичных продуктов ПОЛ – TBARS определяли с помощью наборов фирмы «АГАТ» (Россия) методом спектрофотометрии на приборе UNICO модель 2802 фирмы «Unistedproducts & instruments» (США). Содержание TBARS выражали в мкмоль мда /л.

Учитывая важность качественной сохранности биоматериала, его помещали в микропробирки и хранили при – 80°С до проведения лабораторного анализа.

Исследование концентрации показателей антиоксидантной системы защиты организма

Для оценки состояния резервов антиоксидантной системы (АОС) определяли определяли фотометрическим методом общую антиоксидантную активность (ОАА) и тиоловый статус (ТС) с использованием коммерческих наборов ImAnOx и Thiol status фирмы «Immundiagnostik AG» - (Германия) на автоматизированном ИФА анализаторе ADALTIS фирмы «Personal Lab.» (Италия) с использованием микропланшетного ридера. Величину ОАА выражали в у.е. и ТС в мкмоль SH групп /л.

Коэффициент окислительного стресса (КОС) рассчитывали по формуле: $КОС = ГПл \times TBARS / ОАА \times ТС$.

Определение концентрации витаминов E, C, D в сыворотке крови

Содержание *витамина E* определяли по интенсивности флуоресценции липидного экстракта сыворотки крови на флюориметре «Флюорат 02 - АБЛФ» фирмы «Люмекс» (Россия), *аскорбиновой кислоты (витамин C)* - на анализаторе фирмы «Personal Lab» (Италия) с применением коммерческих наборов фирмы «Immundiagnostik AG» (Германия). Референтные значения витамина E – 5-18,0 мкг/мл, для витамина C 4-15 мг/мл.

С целью определения концентрации *25-гидроксивитамина D* (кальцидиол) применяли метод ИФА с использованием оригинальных реагентов на модульном иммунохимическом анализаторе Architect i2000 SR фирмы «Abbott Laboratories» (США). В соответствии с рекомендуемыми диагностическими уровнями 25(OH)D в сыворотке крови. Полученные результаты сравнивали с референтными значениями (В.В. Долгов, 2013).

Оценка элементного статуса обследуемых лиц г. Ханты-Мансийска

Химический состав волос – интегральный показатель, менее подверженный изменениям, в отличие от биосубстратов крови и мочи.

В ходе исследования, в соответствии с методическими указаниями 4.1.1482-03 и 4.1.1483-03, осуществляли подготовку проб. Образцы волос состригали с затылочной области головы. С целью очистки волос от поверхностного загряз-

нения, образцы обрабатываются ацетоном в течение 10 — 15 мин, с трёхкратным промыванием деионизированной водой, с последующей самостоятельной сушкой при комнатной температуре 10-15 минут. При длительном хранении образцы волос погружали в бумажные конверты.

Анализ полученных образцов исследовали в испытательной лаборатории «Центр биотической медицины» г. Москва, с помощью методов атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС - ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (МС – ИСП): определяли концентрацию кальция (Ca), магния (Mg), хрома (Cr), цинка (Zn) и селена (Se) в составе 25 химических элементов. Полученные результаты сопоставляли с референтными величинами, используемыми в качестве нормативов в ЦБМ.

Коррекция метаболического статуса у пришлого населения г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа

Для реализации поставленной цели и задач исследования нам представилось необходимым изучить влияние биологически активной добавки Дигидрокверцетин Байкальский (Кахорпродукт, Россия), свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.Е.002700.06.17, на показатели ПОЛ и состояния АОС у больных СД 2 типа. Изучаемый препарат принимался пациентами в соответствии с рекомендациями фирмы производителя: – «Дигидрокверцетин Байкальский» – внутрь по 1 капсуле (60 мг) в день после приема пищи, в течение 12 недель.

Методы статистического анализа

Полученные данные результатов диссертационного исследования были статистически обработаны и проанализированы с помощью программного продукта Statistica 8.0 и пакета анализа MS Excel 2013.

Вычисляли среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ), а медиану (Me) использовали в качестве дополнительной характеристики. Тип распределения для выборок определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. В качестве мер рассеивания при нормальном распределении показателей использовали минимальное (min) и максимальное (max) значения, а в случае с ненормальным распределением параметров 25 и 75 перцентили. Достоверность исследуемых показателей изучали с помощью теста Фишера – Стьюдента при нормальном распределении. При отсутствии нормального распределения использовали критерии Манна-Уитни.

Для определения корреляций между параметрами применяли коэффициента корреляции Спирмена (rs). Достоверными принимали различия и корреляции при $p < 0,05$. (В. Боровиков, 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение фактических рационов питания. Нездоровое нерациональное питание на фоне энергетической несбалансированности пищевого рациона, избыточного потребления простых углеводов, соли, насыщенных жиров предрасполагают к развитию алиментарно-зависимых заболеваний: СД, ожирения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, которые в свою очередь, при-

водят к сердечно-сосудистым катастрофам и высокому уровню смертности (А.А. Голубева и др., 2013; А.К. Кунцевич и др., 2015; И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян, 2016). В связи с этим питанию, как модифицируемому фактору, долговременно воздействующему на здоровье, уделено повышенное внимание, поскольку сохранение и поддержание здоровья в суровых климатических условиях возможно при помощи полноценного рационального питания (Т.Я. Корчина, 2013).

Фактические рационы питания обследованных лиц, характеризуют значительное превышение от физиологически адекватных значений потребления энергии, и жиров на фоне существенного дефицита потребления витамина С (68-69% ФП), витамина D (51-53% ФП), Са (62-63% ФП) и более низкого потребления микроэлемента Se (33-36% ФП), недостаточного потребление витамина Е (86-89% ФП), Cr (79-84% ФП), Mg (85-86% ФП) и Zn (78-80% ФП) (рисунок 1).

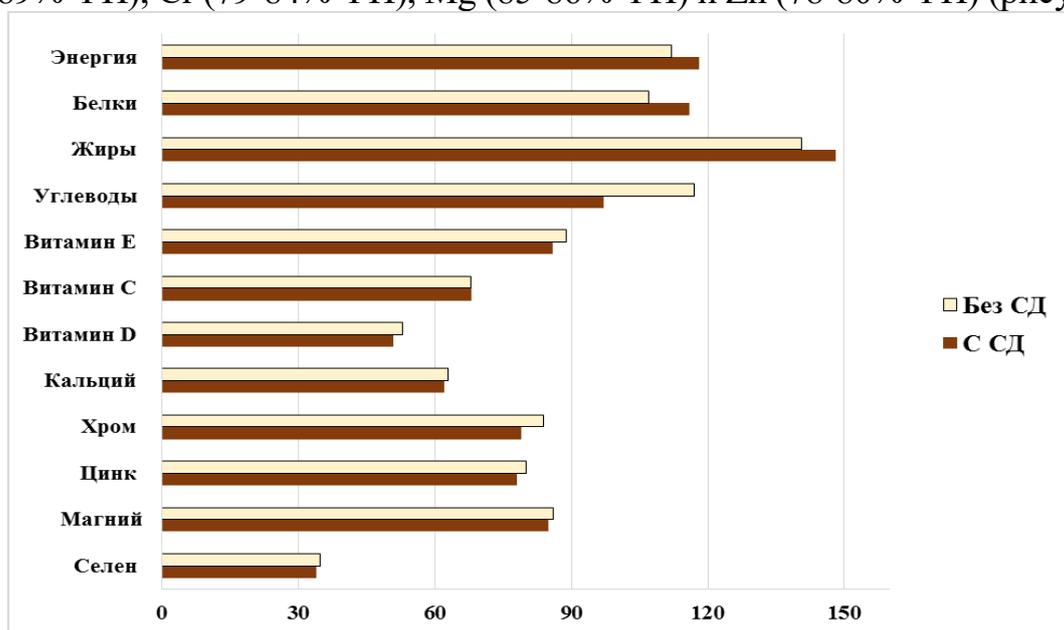


Рисунок 1 – Поступление макро- и микронутриентов с фактическими рационами питания у взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска

Таким образом, в нашем исследовании обнаружен дефицит поступления витаминов-антиоксидантов С и Е, витамина D, а также эссенциальных химических элементов, принимающих участие в регуляции углеводного и липидного обмена и антиоксидантной защиты организма: Са, Mg, Cr, Zn и особенно Se в обеих группах взрослых жителей г. Ханты-Мансийска, но более выраженный в группе больных СД 2 типа.

Изучение основных показателей углеводного и липидного обмена, про – и антиоксидантной активности и витаминного статуса среди взрослых некоренных жителей г. Ханты-Мансийска

Диабетическая популяция подвержена высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По оценкам ученых, у пациентов с СД 2 типа риск развития ишемической болезни, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и заболевание периферических сосудов, в 2–4 раза выше, чем у людей, не страдающих диабетом (M.F. Stee, A.A. de Graaf, K. Albert, 2018). Повышение кон-

центрации в крови и усиленное отложение липидов в скелетных мышцах, как правило, характеризует СД 2 типа, поэтому нарушения липидного обмена встречаются у больных СД значительно чаще (30-40 %), относительно общей популяции (5%).

Средние величины показателей концентрации глюкозы, HbA1C, ОХС, ТГ, ЛПНП, а также ИА в группе пациентов с СД 2 типа оказались выше верхней допустимой физиологической нормы, а в группе контроля находились ближе к верхней границе оптимальных величин.

При изучении углеводного обмена нами выявлена высокая концентрация глюкозы крови натощак и уровень HbA1C практически среди всех лиц основной группы 70-75(89,7%-96,1%) достоверно ($p < 0,001$) превышающие средние значения контрольной группы. Анализируя лабораторные данные 2200 пациентов с СД 2 типа, А.Н. Khan (А.Н. Khan, 2007) показал, что HbA1C имеет прямую и значимую корреляцию с ОХС, ТГ и ЛПНП и обратную корреляцию с ЛПВП: показано, что HbA1C, помимо своей основной роли, может предоставить ценную дополнительную информацию о степени циркулирующих липидов в мониторинге долгосрочного гликемического контроля.

При исследовании особенностей жирового обмена у больных СД 2 типа в условиях урбанизированного Севера обнаружено, что у большинства обследованных пациентов имелась выраженная дислипотеинемия. Средние концентрации липидного обмена: ОХС, ТГ, ЛПНП, у всех обследованных лиц с СД 2 типа значительно превышали физиологически оптимальные значения и были достоверно выше относительно группы контроля ($p < 0,001$). В то же время концентрация ЛПВП оказалась выше в группе лиц без СД 2 типа, причем среди женщин – статистически значимо ($p = 0,014$).

Окислительный стресс при СД может действовать как триггер, модулятор и связующее звено в сложной системе патологических событий, которые происходят в организме и одной из основных причин микро – и макрососудистых осложнений (S.A. Moussa, 2008; F. Giacco, M. Brownlee, 2010; E. Birben et al., 2012; B. Halliwell, 2012; R. Brito et al., 2015; H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones 2017; J.C. Jha et al., 2018). При изучении состояния про- и антиоксидантной системы защиты среди взрослого населения г. Ханты-Мансийска установлены достоверно более высокие показатели ПОЛ (ГПл, TBARS – $p < 0,001$) и низкие показатели АОС (ОАА – $p < 0,001$, ТС – $p = 0,04$) в крови у всех обследуемых лиц основной группы, относительно группы контроля (таблица 1).

Установлено, что средние показатели концентрации гидроперекисей липидов (ГПл) у представителей основной группы достоверно превышали подобные показатели в группе контроля ($p < 0,001$). Средние значения ГПл в основной группе превышали физиологически допустимые величины у всех обследованных лиц. Средние значения ГПл у пациентов контрольной группы также оказались выше верхней границы референтных величин, но незначительно. По аналогии с ГПл, средние значения второго показателя ПОЛ – TBARS в группе больных СД 2 типа также были выше верхнего предела физиологической нормы и достоверно ($p < 0,001$) превышали таковой показатель в группе обследованных лиц без

СД (таблица 1). Важно отметить, что показатели концентрации ГПл и TBARS были превышены у всех больных СД 2 типа, в то время как в группе контроля ГПл выше нормы зарегистрирована у 45(83%) обследованных лиц, а TBARS – у 7(12%) соответственно.

Таблица 1 – Биохимические показатели перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы защиты у жителей г. Ханты-Мансийска

Показатель	Физиолог. оптимальн. величины	Обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=132)				p
		с СД 2 типа (n=78)		Без СД 2 типа (n=54)		
		M±σ	min↔max	M±σ	min↔max	
Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ)						
ГПл, мкмоль/л	225-450	572,3±28,4	528↔608	468,6±21,2	445↔527	p<0,001
TBARS, мкмоль мда /л	2,2-4,8	5,25±3,48	4,9↔6,0	2,5±2,18	3,21↔4,9	p<0,001
Показатели антиоксидантной системы (АОС)						
ОАА, у.е.	0,5-2,0	0,44±0,04	0,35↔0,4	0,88±0,06	0,67↔1,0	p<0,001
ТС, мкмоль SH групп /л	430-660	362,8±25,1	342↔412	428,5±19,4	388↔442	p=0,04
КОС, у.е.	1,6-2,3	18,8±2,7	6,2↔19,7	3,1±0,34	1,9↔3,4	p<0,001
Вит. Е, мкг/мл	5-18,0	4,2±0,18	3,4↔6,5	4,8±0,21	3,7↔7,6	p=0,03
Вит. С, мг/мл	4-15,0	4,1±0,28	3,3↔6,1	5,9±0,46	3,4↔10,1	p=0,001
Вит. D, нг/мл	30-100	21,03±2,32	10,2-43,5	23,4±1,89	10,9-54,2	p=0,43

Прямо противоположную картину мы наблюдали в отношении результатов исследования АОС: средние значения большинства показателей АОС как в основной группе, так и в группе контроля оказались меньше нижней границы оптимальных значений, при этом статистически значимо ниже в группе больных СД 2 типа (p<0,001 – p=0,04, таблица 1).

Изучение распределения обследованных лиц по степени изменений показателей АОС относительно физиологической нормы позволило выявить снижение их у подавляющего большинства пациентов основной группы (ОАА – 100%, ТС – 89,7%, витамин Е – 82%, витамин С – 80,8%) и у незначительной части обследованных лиц контрольной группы (ОАА – 11,1%, ТС – 16,7%, витамин Е – 20,4%, витамин С – 16,7%).

Важно отметить, что средние значения КОС превышали допустимые величины в обеих группах обследованных лиц северного региона, но были статистически значимо выше у больных СД 2 типа (p<0,001). При этом величина КОС в основной группе более чем в 8 раз оказалась выше физиологически оптимальных значений, а в группе контроля – в 1,3 раза. Превышение КОС отмечено у всех пациентов с СД 2 типа и более чем у половины – 28 (51,9%) обследованных

лиц из числа взрослого некоренного населения Севера, не страдающих СД 2 типа.

Исключительно важную роль играют витамины-антиоксиданты Е и С в качестве активных компонентов не ферментативного звена АОС (Е.Р. Бойко и др., 2008; Р.С. Рахманов, Т.В. Блинова, А.В. Тарасов, 2014; Е.В. Ших, А.А. Махова, 2015; О.С. Власова и др., 2017; А.Л. Горбачев, 2019; М. Murakami et al., 2003; M.G. Traber, 2014). Достоверно более низкое содержание в крови витамина Е ($p=0,03$) и витамина С ($p=0,001$) по сравнению с аналогичными показателями группы контроля при практически одинаковом поступлении этих витаминов с пищей у представителей обеих групп, вероятно, связано с интенсивным расходом их в условиях интенсификации процессов перекисидации при СД 2 типа.

Недостаточное содержание **витамина D** в организме является предиктором развития СД, артериальной гипертензии, ИБС и других заболеваний, и патологических состояний (О.А. Громова И.Ю. Торшин, 2017; V. Gupta, 2012; I.K. Murni, D.C.Sulistyoningrum, V. Oktaria, 2016).

У подавляющего большинства пациентов с СД 2 типа и более чем у половины – из группы контроля был выявлен дефицит витамина D. Медиана концентрации в крови 25(OH)D3 среди лиц основной группы составила 18,4, в группе контроля –20,6, что в среднем в 1,5 раза меньше нижней границы физиологически оптимальных величин (таблица 1).

Таким образом, выявленные существенные нарушения углеводного и липидного обмена характеризовали пациентов основной группы, проживающих в г. Ханты-Мансийске. Доказано, что диабетическая дислипидемия, характеризующаяся высоким уровнем ТГ и холестерина ЛПНП в сочетании с низким уровнем холестерина ЛПВП, тесно связана с нарушением углеводного обмена. Однако подавляющее большинство обследованных нами пациентов с СД 2 типа не поддерживали оптимальный гликемический контроль. Изученные нами результаты концентрации в крови продуктов ПОЛ и АОС отражают дисбаланс в системе окислительно-восстановительного метаболизма у всех обследованных лиц, но наиболее выраженные изменения выявлены в группе больных СД 2 типа.

Изучение изменения показателей элементного профиля у обследованных лиц г. Ханты-Мансийска

Исследованиями доказана роль макро- и микроэлементов, и их дисбаланса в возникновении неинфекционных заболеваний, в том числе и при СД 2 типа (Т.Я. Корчина и др., 2013, 2015, 2018; И.В. Радыш и др., 2015; А.В. Скальный, 2018; А.С. Сухарева и др., 2018).

Нами установлены достоверно более низкие значения концентрации в волосах Cr ($p<0,001$) и Zn ($p=0,027$), непосредственно участвующих в регуляции обмена углеводов и микроэлементов, входящих в состав антиоксидантных ферментов: Zn и Se ($p<0,001$) в группе больных СД сравнительно с аналогичными показателями у пациентов без СД (таблица 2).

Средние концентрации Ca, Mg, Cr, Zn и Se в волосах у всех обследованных лиц находились в диапазоне физиологически оптимальных значений для лиц соответствующего возраста. Однако нами были выявлены значительные межгрупповые и индивидуальные различия (рисунок 2).

Таблица 2 – Содержание кальция, магния, хрома, цинка и селена в волосах взрослого некоренного населения г. Ханты-Мансийска (мкг/г)

показатель	обследованные лица г. Ханты-Мансийска (n=132)						p
	с сахарным диабетом 2-типа (n=78)			без сахарного диабета 2-типа (n=54)			
	M±σ	Me	25↔75	M±σ	Me	25↔75	
Ca	478±66,3	375	287↔765	626±71,9	584	421↔865	0,140
Mg	97,2±19,9	66,5	38,7↔129	128,9±18,6	120	93,7↔287	0,268
Cr	0,15±0,02	0,096	0,08↔0,35	0,38±0,03	0,37	0,24↔0,6	<0,001
Zn	149,9±9,8	153	67,5↔182	182,6±10,4	179	75↔296	0,027
Se	0,34±0,02	0,28	0,02↔0,81	0,55±0,03	0,51	0,12↔0,96	<0,001

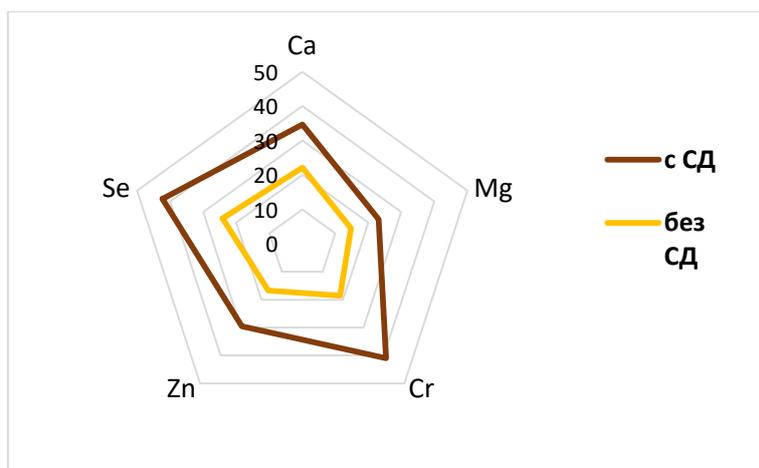


Рисунок 2 – Распространенность дефицита химических элементов в волосах взрослых пациентов г. Ханты-Мансийска (%)

Анализ межгрупповых различий концентрации Ca в волосах обследуемых лиц показал худшую обеспеченность им представителей основной группы по сравнению с группой контроля, при этом достоверных различий выявлено не было. Низкие показатели концентрации Ca в волосах можно объяснить рядом причин: недостаточным потреблением молочных продуктов – главного пищевого источника Ca (V.E. Martinez, 2016; M.F. Holick, 2017); широко распространенным дефицитом витамина D – важнейшего регулятора обмена Ca в организме (О.А. Громова, И.Ю. Торшин, 2017); постоянным употреблением ультрапресной воды с низким содержанием Ca.

Важно отметить, что питьевая вода в ХМАО-Югре характеризуется низким содержанием солей Ca: в 5 раз ниже физиологически оптимальной величины и Mg – в 6 раз (В.И. Корчин, и др., 2018; Т.Я. Корчина и др. 2019; Н.В. Коршунова, О.В. Гнитюк, А.А. Гнитюк, 2019; Л.А. Миняйло, Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, 2019).

Недостаточная обеспеченность Ca зачастую сочетается с другими нарушениями элементного баланса, в частности, с дефицитом Mg. Концентрация Mg в волосах в обеих группах обследованных лиц оказалась несколько лучше, по сравнению с Ca, без статистически значимых межгрупповых различий. Исследования Скальной М.Г. и соавт. (M.G. Skalnaya et al., 2018), показали, что лица с избыточным весом и ожирением имели значительно более низкую концентрацию Mg в волосах, что подтверждается и результатами наших исследований.

Известно, что изменения в метаболизме Cr при СД могут играть роль в патогенезе СД 2 типа и развитии его осложнений (И.В. Радыш и др., 2016; F. Moradi et al, 2019). В нашем исследовании выявлен дефицит Cr у 39,7% лиц, страдающих СД 2 типа. При этом в контрольной группе недостаточность данного биоэлемента встречалась более чем в 2 раза реже ($p < 0,001$).

Нами выявлена достоверно лучшая обеспеченность микроэлементом Zn представителей контрольной группы, относительно основной группы ($p = 0,027$). Данный биоэлемент является структурной частью ключевого антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, а дефицит Zn нарушает его синтез, приводя к манифестации окислительного стресса (Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный, В.Ю. Детков, 2013; Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, 2014; И.В. Радыш и др., 2016; L. Huang, V. J. Drake, E. Ho, 2015).

Средние значения концентрации Se у обследованных лиц обеих групп г. Ханты-Мансийска находились ближе к нижней границе референтных значений, однако достоверно ниже ($p < 0,001$) оказались в группе больных СД 2 типа. Исследованиями установлено, что сбалансированный уровень Se, главного микроэлемента антиоксидантной защиты организма, необходим для различных биологических функций в организме человека и профилактики развития заболеваний, в основе патогенеза которого лежит окислительный стресс.

Корреляционные связи между показателями, характеризующими углеводный и липидный обмен, и элементным статусом у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих на Севере

Учитывая непосредственное влияние химических элементов на регуляцию обмена веществ, нами были изучены корреляционные связи между концентрацией химических элементов в волосах пациентов с СД 2 типа, с одной стороны, и концентрацией уровня глюкозы крови, HbA1C, показателями липидного обмена, с другой стороны (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляционные связи между показателями углеводного и липидного обмена и элементным статусом у больных с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе

показатели	коэффициент корреляции r	p-level
Cr – глюкоза	- 0,763	< 0,001
Cr – HbA1c	-0,627	0,008
Cr – ТГ	-0,571	0,010
Cr – ЛПНП	-0,645	0,005
Cr – ИМТ	-0,542	0,011
Mg – ТГ	-0,619	0,006
Mg – ИМТ	-0,481	0,014
Zn – глюкоза	-0,676	0,004
Zn – HbA1C	-0,633	0,009

Дефицит Cr приводит к повышению уровня глюкозы в крови, что подтверждается выявленной нами сильной обратной корреляционной связью между содержанием Cr волосах, с одной стороны, и концентрацией глюкозы в крови, с другой стороны: $r = - 0,763$, $p < 0,001$. Свидетельством значимости влияния Cr на углеводный обмен служит установленная значительная обратная взаимосвязь

между обеспеченностью организма больных СД 2 типа Cr и показателем HbA1C: $r = -0,627$, $p=0,008$ (таблица 3).

Помимо участия Cr в регуляции и поддержании уровня глюкозы и инсулинорезистентности, данный биоэлемент регулирует липидный обмен, вызывая расщепление избыточного жира в организме, способствуя нормализации массы тела и препятствуя развитию ожирения (Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный, В.Ю. Детков, 2013; И.В. Радыш и др., 2016; С.В. Подачина, 2017; M. Peng, X. Yang, 2015; F. Moradi et al., 2019). Это подтверждают обратные значительные взаимосвязи между содержанием Cr в волосах и концентрацией ТГ: $r = -0,571$, $p=0,010$; Cr↔ ЛПНП: $r = -0,645$, $p=0,005$; Cr↔ИМТ: $r = -0,542$, $p=0,011$ (таблица 3).

Положительное воздействие оптимальной обеспеченности Mg на липидный обмен и ИМТ верифицировано в нашем исследовании обратными взаимосвязями между содержанием Mg в волосах и концентрацией ТГ в крови, с одной стороны (Mg↔ТГ: $r = -0,619$, $p=0,006$) и Mg↔ИМТ ($r = -0,481$, $p=0,014$) – с другой стороны, что согласуется с исследованиями других авторов (S. Mishra et al, 2012, A.R. Srinivasan, G. Niranjana, V. Kuzhandai Velu, 2012).

Исследованиями установлено, что обеспеченность организма Zn тесно связана с уровнями глюкозы в плазме крови (Т.Я. Корчина и др., 2014; И.В. Радыш и др., 2016; L. Huang, V. J. Drake, E. Ho, 2015): нами установлены значительные отрицательные корреляционные связи между содержанием Zn в волосах и глюкозой крови ($r = -0,676$, $p=0,004$), а также Zn↔HbA1C ($r = -0,633$, $p=0,009$).

Итак, обнаруженные достоверные корреляционные связи между показателями углеводного и липидного обмена, с одной стороны, и обеспеченностью эссенциальными химическими элементами, с другой стороны, свидетельствуют, как о тесной взаимосвязи между вышеуказанными видами обмена, так и о возможности коррекции последних путем оптимизации биоэлементного статуса пациентов, страдающих СД 2 типа.

Оценка эффективности биофлавоноида – дигидрокверцетина для коррекции адаптивных реакций метаболического статуса у жителей северного региона, страдающих сахарным диабетом 2 типа

Полученные результаты нашего исследования явились основой для проведения завершающего его этапа – метаболической коррекции с целью снижения ПОЛ и повышения АОС у лиц, страдающих СД 2 типа.

В последние десятилетия накоплена значительная база данных о положительном влиянии природных антиоксидантов (биофлавоноидов) на течение множества различных заболеваний, одним из которых является СД 2 типа (Т.Т. Накусов, 2010; В.А. Доровских, С.С. Целуйко, Н.В. Симонова, 2012; Л.А. Бизюк, Л.А. Королевич, 2013; О.Г. Андросова, 2014; V. Chobot et al., 2016; I. Fernandes et al., 2017; X. Xie et al., 2017; S. Wang, F. Zhu, 2017; Y. Zhang, 2018; K.K. Patil et al., 2019; I. Plyasov et al., 2020). Антиоксиданты способны противодействовать при относительно низких концентрациях повреждению клеток, вызванному активными формами кислорода (АФК), защищая физиологические мишени: липиды, ДНК и белки (Л.А. Миняйло, 2020; A.J. Kattoor et al., 2017; H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones, 2017).

Дигидрокверцетин (ДГК) является наиболее мощным природным антиоксидантом. Его антирадикальная активность проявляется при полном отсутствии мутагенного воздействия на человека. Дигидрокверцетин противодействует повреждающему действию свободных радикалов, тормозит процессы ПОЛ клеточных мембран и липопротеидов крови, улучшает внутритканевое дыхание. Благодаря этому снижаются риски развития тяжелых заболеваний: инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, рак и пр. (И.Н. Белозерова, Л.И. Дергачева, М.А. Скедина, 2008; Т.Т. Накусов, 2012; В.А. Бабкин, 2017; Н.Н. Кузьмина, 2019).

По результатам проведенной коррекции выявлены существенные изменения биохимических показателей окислительного метаболизма. До коррекции ДГК содержание ГПл в крови у обследованных лиц с СД 2 типа существенно превышало физиологическую норму и было в 1,2 раза выше аналогичного показателя контрольной группы ($p=0,002$). Спустя 12 недель после регулярного приема ДГК представителями группы больных СД 2 типа показатели ГПл улучшились на 15,8% и оказались достоверно меньше таковых показателей до коррекции ($p=0,001$) (таблица 4).

Таблица 4 – Влияние антиоксиданта дигидрокверцетина на состояние окислительного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в г. Ханты-Мансийске

Показатель	Физиологически оптимальные величины	Обследованные лица, проживающие в г. Ханты-Мансийске (n= 132)			p
		Пациенты без СД 2 типа (n=54)	Пациенты с СД 2 типа (n= 48)		
			до коррекции ДГК	после коррекции ДГК	
ГПл, мкмоль/л	225-450	468,6±21,2	562,4±22,1	473,6±15,6	*p=0,002, **p=0,001
ТВАРС, мкмоль мда / л	2,2-4,8	2,5±2,18	5,1±2,14	4,3±2,15	*p<0,001, **p<0,001
ОАА, у.е.	0,5-2,0	0,88±0,06	0,43±0,03	0,76±0,04	*p<0,001, **p<0,001
ТС, мкмоль SH групп / л	430-660	428,5±19,4	378,2±9,9	405,9±9,73	*p=0,02, **p=0,04
КОС, у.е.	1,6-2,3	3,1±0,34	17,9±2,4	6,5±1,7	*p<0,001, **p<0,001
Вит. Е, мкг/мл	5-18,0	4,8±0,21	4,3±0,26	4,6±0,19	*p=0,137, **p=0,353
Вит. С, мг/мл	4-15,0	5,9±0,46	4,1±0,32	4,5±0,27	*p<0,001, **p=0,341

Примечание: *p - достоверность различий между контрольной группой и основной группой до коррекции ДГК; **p - достоверность различий между основной группой до коррекции ДГК и основной группой после коррекции ДГК

Обращает на себя внимание также снижение уровня ТВАРС в 1,2 раза в результате коррекции ДГК у обследованных лиц основной группы ($p<0,001$). Наряду со статистически значимым снижением показателей ПОЛ мы отметили достоверное увеличение значений АОС: ОАА ($p<0,001$) и ТС ($p=0,04$). Важно отметить, что даже после 12-недельной коррекции мощным антиоксидантом расти-

тельного происхождения ДГК не был достигнут физиологически оптимальный уровень концентрации в сыворотке крови продуктов ПОЛ и АОС (таблица 4).

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов при патологии используют интегративный показатель – коэффициент окислительного стресса, представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиоксидантной защиты (Л.И. Колесникова и др. 2017; L.I. Kolesnikova et al., 2014). Учитывая снижение ГПл и увеличение ОАА, КОС после продолжительного приема ДГК уменьшился в 2,8 раза, что свидетельствует об антиоксидантном спектре действия ДГК, однако уровня физиологически оптимальных значений все же не достиг (таблица 4).

В результате коррекции ДГК мы отметили незначительное увеличение показателей концентрации в сыворотке крови витаминов-антиоксидантов Е и С без достоверных различий (таблица 4).

Помимо положительных сдвигов биохимических показателей на фоне приема ДГК, обследуемые лица по результатам анкетирования отметили улучшение качества жизни. Так, у пациентов с СД, принимающих ДГК в течение 12 недель, наблюдалось снижение побочных клинических проявлений СД 2 типа (жажда, сухость кожи и слизистых оболочек, частоты ночных подъемов) на фоне исходной сахароснижающей терапии. Кроме того, пациентами отмечено улучшение общего самочувствия и сна, уменьшение болей в нижних конечностях, снижение частоты и интенсивности головной боли.

Полученные нами объективные данные положительного влияния ДГК на состояние окислительного метаболизма согласуются с результатами исследований других авторов, в экспериментальных и клинических наблюдениях которых, выявлено модулирующее действие ДГК на базовые компоненты АОС, препятствуя накоплению АФК и повышая резистентность организма (Т.Т. Накусов, 2010; О.Г. Андросова, 2014; Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, 2019; Л.А. Minyailo, Т.Ya. Korchina, V.I. Korchin, 2019)

Таким образом, прием дигидрокверцетина в течение 12 недель больными СД 2 типа оказал корригирующее влияние на состояние антиоксидантной системы защиты организма, а именно: увеличение общей антиоксидантной активности и тиолового статуса. Кроме того, отмечено снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекисей липидов и продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой) и уменьшение коэффициента окислительного стресса.

ВЫВОДЫ

1. Установлен выраженный избыток поступления с пищей жиров (141-148 % ФП) на фоне дефицита потребления витаминов С и Е (68-89% ФП); биоэлементов: Са, Сг, Zn (62-84% ФП) и выраженной недостаточности потребления витамина D и Se (33-53% ФП) у представителей обеих обследуемых групп, но более выраженной у больных СД 2 типа. Обеспеченность организма больных СД 2 типа микроэлементами, участвующими в регуляции углеводного обмена и антиоксидантной защиты организма, оказалась достоверно меньше: Сг, Se ($p < 0,001$), Zn ($p = 0,027$) сравнительно с группой контроля.

2. Установлено достоверно большее накопление продуктов ПОЛ и снижение

активности ОАА, а также концентрации витаминов-антиоксидантов Е и С в крови у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$ – $p<0,001$).

3. У пациентов с СД 2 типа, проживающих в северном регионе, обнаружены изменения биохимических показателей крови, свидетельствующие о явных метаболических сдвигах: превышения концентрации ОХС, ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности, уровня глюкозы и HbA1C ($p<0,001$) на фоне более низких показателей содержания ЛПВП сравнительно с таковыми у лиц без СД 2 типа.

4. Установлено наличие корреляционных взаимосвязей между показателями состояния углеводного и липидного обмена и обеспеченностью организма биоэлементами, принимающими участие в их регуляции ($p=0,014-0,001$).

5. Профилактический прием дигидрохверцетина в течение 12 недель обеспечил эффективную коррекцию окислительного метаболизма у больных СД 2 типа, а именно: снижение уровня продуктов ПОЛ в 1,2 раза, на фоне достоверного увеличения показателей системы АОЗ в 1,1 – 1,8 раза и снижения коэффициента окислительного стресса в 2,8 раз ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Помимо макронутриентного статуса у больных СД 2 типа рекомендовано изучение концентрации микронутриентов (витаминов и биоэлементов), обладающих антиоксидантным спектром действия, что будет способствовать повышению эффективности терапии и снижению риска развития осложнений.

2. С целью снижения окислительного стресса и поддержания антиоксидантной системы защиты организма, укрепления здоровья, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности, а также снижения риска развития макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа у жителей северного региона рекомендуется проводить коррекцию метаболического статуса биоантиоксидантами растительного происхождения.

3. Определение концентрации биоэлементов в волосах наряду с клиническими и лабораторными методами исследования, может использоваться в диагностике нарушений углеводно-липидного обмена и окислительного гомеостаза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установленные нарушения нутриентного статуса, состояния обмена углеводов и липидов, про- и антиоксидантной активности, витаминного и элементного статуса у взрослых некоренных лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа, длительно проживающих на территории Севера, обосновывают необходимость продолжать активно внедрять новые методы профилактики сахарного диабета. В качестве дополнительных методов исследования в клинической практике в перспективе проводить анализ поступления нутриентов и элементного статуса у пациентов с сахарным диабетом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Черепанова, К.А. Показатели углеводно-липидного обмена у больных СД 2 типа, проживающих в северном регионе / К.А. Черепанова // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. –Т.19, №4(96). – С. 33-36.

2. *Черепанова, К.А. Состояние нутриентного статуса больных СД 2-го

типа, проживающих в северном регионе / **К.А Черепанова, А.Б. Богданович, Т.Я. Корчина** // Вопросы диетологии. – 2019. – Т.9, №2. – С. 26-32.

3. **Черепанова, К.А.** Нутриентный статус взрослых жителей г. Ханты-Мансийска, страдающих СД 2 типа / **К.А Черепанова** // Научный медицинский вестник Югры. Материалы XXI Всероссийской научной конференция «Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической медицины», 17 мая 2019 г., Ханты-Мансийск. – 2019. – №2(19). – С. 46-48.

4. **Черепанова, К.А.** Состояние углеводно-липидного обмена, у взрослых жителей г. Ханты-Мансийска, страдающих СД 2 типа / **К.А. Черепанова** // Сборник научных статей Международного научного форума «Наука и инновации – Современные концепции», 18 октября 2019 г., Москва. – 2019. – Т.2. – С. 89-96.

5. Оценка содержания кальцидола в сыворотке крови доноров г. Ханты-Мансийска / **Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, К.А. Черепанова** [и др.] // Человек на Севере: системные механизмы адаптации: сб. трудов, посвященный 90-летию основания Магадана / под ред. акад. Н.Н. Беседновой. – Магадан: «Экспрессполиграфия», 2019. – Т.3. – С.128-136.

6. ***Элементные маркеры у больных СД 2-го типа, проживающих в северном регионе** / **Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, К.А. Черепанова, А.Б. Богданович** // Микроэлементы в медицине. – 2019. – Т.20, Вып.3. – С. 54-61.

7. Показатели концентрации витамина D в крови у взрослого населения г. Ханты-Мансийска / **В.И. Корчин, Т.Я. Корчина, К.А. Черепанова** [и др.] // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – № 4(22). – С. 13-19.

8. ***Элементный статус взрослых некоренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа** / **Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, К.А. Черепанова** [и др.] // Экология человека. – 2019. – №10. – С. 33-40.

9. ***Обеспеченность витамином D пациентов с СД 2 типа, проживающих на Севере** / **К.А. Черепанова, Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, Е.А. Угорелова** // Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – Т.8, №1. – С. 45-53.

10. **Черепанова, К.А.** Обеспеченность витаминами – антиоксидантами С и Е жителей г. Ханты-Мансийска, страдающих сахарным диабетом 2 типа / **К.А. Черепанова** // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. 11 ноября 2020 г., Красноярск. – НН: ИЦРОН, 2020. – С. 44-48.

11. **Черепанова, К.А.** Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита организма у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих на Севере / **К.А. Черепанова, Т.Я. Корчина** // Материалы XXIV международной научно-практической конференции. Morrisville, 2020 Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки. 07-08 декабря 2020 г., North Charleston. – LuluPress, Inc., 2020. – С. 29-31.

12. **Черепанова, К.А.** Взаимосвязь показателей углеводно-липидного обмена с обеспеченностью организма микроэлементами (цинк, хром, магний) у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих на Севере / **К.А. Черепанова, Т.Я. Корчина** // Сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире. 25-26 декабря 2020 г., Санкт-Петербург. – Санкт-Петербургский государственный экономический университет, 2020. – С. 117-120.

13. *Черепанова, К.А. Корректирующее влияние дигидрокверцетина на состояние окислительного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих на Севере / К.А. Черепанова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 2. – С. 16-25.

14. Черепанова, К.А. Содержание селена в волосах и его поступление с рационами питания у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, проживающих в ХМАО-Югре / К.А. Черепанова // Сборник научных статей по материалам V- Международной научно-практической конференции Наука в XXI веке: инновационный потенциал развития, 23 марта 2021 г., Уфа – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2021. – С. 235-237.

15. Черепанова, К.А. Обеспеченность хромом и цинком пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, проживающих в северном регионе / К.А. Черепанова // Сборник научных статей по материалам V- Международной научно-практической конференции Fundamental and applied approaches to solving scientific problems. 26 марта 2021 г., Уфа – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2021. – С. 108-110.

* – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданиях, приравненных к ним.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОЗ	-	антиоксидантная защита
АОС	-	антиоксидантная система
АФК	-	активные формы кислорода
ГПл	-	гидроперекиси липидов
ИА	-	индекс атерогенности
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
КОС	-	коэффициент окислительного стресса
ЛПВП	-	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	-	липопротеиды низкой плотности
ОАА	-	общая антиоксидантная активность
ОХС	-	общий холестерин
ПОЛ	-	перекисное окисление липидов
СД	-	сахарный диабет
СРО	-	свободно-радикальное окисление
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	-	триглицериды
ТС	-	тиоловый статус
ФП	-	физиологическая потребность
ХМАО-Югра	-	Ханты-Мансийский автономный округ - Югра
НЬА1С	-	гликозилированный гемоглобин
TBARS	-	продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой