

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Б.А.Шендеров

Москва 2008

Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. - М.: ДеЛи принт, 2008. -319 с.

ISBN 978-5-94343-166-1

Оглавление:

Список используемых сокращений и условных обозначений:	3
Предисловие	4
Введение	8
Глава 1. Общие принципы регуляции роста, развития и функционирования живых организмов.....	13
Глава 2. Функциональное питание. Состояние и перспективы концепции	37
Глава 3. Ожирение и функциональное питание	52
Глава 4. Инсулиннезависимый сахарный диабет и функциональное питание	97
Глава 5. Эпидемиология и последствия сердечно-сосудистых заболеваний	111
Глава 6. Гипертоническая болезнь и функциональное питание	140
Глава 7. Атерогенная дислипидемия и функциональное питание	162
Глава 8. Хроническая сердечная недостаточность и функциональное питание....	198
Глава 9. Метаболический синдром и функциональное питание.	206
Заключение	236
Литература.....	257

Список используемых сокращений и условных обозначений:

АГ – артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АПФ – ген ангиотензинпревращающего фермента
АФК – активные формы кислорода
БАД - биологически активные добавки
ВОЗ (WHO) - Всемирная организация здравоохранения
ГИ - гиперинсулинемия
ГЛП - гиперлипидемия
ГБ - гипертоническая болезнь
ГТГ - гипертриглицеридемия
ГХС - гиперхолестеринемия
ДЛП - дислипидемия
ЖК - жирные кислоты
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМТ - индекс массы тела
ИМ - инфаркт миокарда
ИР - инсулинорезистентность
Ккал - килокалория
ЛЖК – летучие жирные кислоты
ЛП - липопротеиды
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛППП - липопротеины пониженной плотности
ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности
МИ - мозговой инсульт
МНЖК - мононенасыщенные жирные кислоты
МС - метаболический синдром
НЖК - насыщенные жирные кислоты
ОХС - общий холестерин
ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ - перекисное окисление липидов
РААС - ренин-ангитензин-альдостероновая система
СД- сахарный диабет
СД-1 – сахарный диабет тип 1
СД-2 - сахарный диабет типа 2
СЖК - свободные жирные кислоты
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ССС - сердечно-сосудистая система
ТГ - триглицериды
ФЛ - фосфолипиды
ФНО - фактор некроза опухолей- α
ФПП - функциональные продукты питания
ФР - факторы риска
ХС - холестерин
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
IDF - Международная Диабетическая Федерация
LPS - липополисахарид
MAC - микроорганизм-ассоциированные характеристики
NO - оксид азота
PPAR - пероксисомальный, активируемый пролифератором рецептор

Предисловие

Представляемая читателям монография «Метаболический синдром и Функциональное питание и» обсуждает причинно-следственную связь хронического дисбаланса нутриентов и других физиологически активных ингредиентов и метаболического синдрома, а также вопросы немедикаментозной коррекции заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2 типа, атеросклеротическая дислипидемия, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность), тесно ассоциированных с данным симптомокомплексом. Именно эти заболевания в настоящее время являются ведущей причиной сокращения продолжительности жизни, преждевременной смерти и инвалидности современного человека.

Общепризнано, что факторами риска метаболического синдрома является неправильный образ жизни, включающий в себя нерациональное питание, гиподинамию, вредные привычки, постоянный психо-эмоциональный стресс. К сожалению, многие представители медицинской общественности и взрослого населения до последнего времени убеждены, что в основе патофизиологии метаболического синдрома и связанных с ним клинических осложнений, лежат нарушения преимущественно в нервно-гуморальном и иммунном статусе человека и что лишь использование медикаментозных средств может реально помочь при вышеуказанных заболеваниях и их негативных последствиях. Большинство практикующих врачей полагают, что немедикаментозные приемы, в том числе правильно организованная диета, мало эффективны; их использование в условиях клинической практики требует необоснованно больших затрат и дополнительных организационных мероприятий. Поэтому немедикаментозные методы и средства редко включаются как обязательные компоненты в программы профилактики и лечения метаболического синдрома. Между тем, еще в 1988 г Министерство здравоохранения США подчеркивало, что 68% всех случаев смерти в этой стране являлись следствием заболеваний, связанных с неправильным питанием [143]. Некорректное отношение к немедикаментозной терапии и профилактике в значительной степени определяется отсутствием у многих врачей современных знаний в области первичных и вторичных механизмов поддержания гомеостаза человека, участия в их реализации разнообразных физиологически активных ингредиентов пищевого и микробного происхождения [70; 199; 236]. Последние данные в области нутрициологии, [200; 203; 204; 229], нутригеномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики отдельных клеток и организма человека в целом [346; 361; 542], его микробной экологии [70; 200; 232; 234; 339; 346; 502; 564] в современных обучающих программах представлены в ничтожно малых объемах. Как результат, число рандомизированных

клинических исследований с использованием специально подобранных диет, позволяющих обеспечить организм сбалансированным набором функциональных ингредиентов различного происхождения и максимально поддерживать на должном уровне работу физиологических систем организма и его симбиотной кишечной микробиоты, остается крайне низким, а интерпритация получаемых результатов осуществляется на основе устаревших представлений.

В монографии значительное внимание уделено обсуждению значения изменений пищевого поведения, структуры питания и симбиотической микрофлоры, произошедших в популяции человека в течение последние несколько десятилетий, и их последствиям для здоровья. Индустриализация, прежде всего, сельского хозяйства и пищевой промышленности, привела к резкому сужению спектра сырьевых ресурсов, используемых для изготовления пищевых продуктов, увеличила содержание в них как природных, так и искусственно созданных соединений с потенциальными негативными эффектами на организм. Интенсивное использование фармакологических препаратов, многие из которых потенциально способны вызывать микробиологические нарушения в пищеварительном тракте человека, распространение вредных привычек, неблагоприятные демографические тенденции, рост количества и интенсивности негативных стрессовых воздействий вошли в противоречие с адаптационными возможностями современного человека и привели к заметному увеличению числа традиционных и новых «болезней цивилизации».

Многие вопросы этиопатогенеза метаболического синдрома до настоящего времени не получили полного решения. Ежегодно появляются новые гипотезы, уточняющие механизмы его возникновения и развития. К сожалению, большинство исследователей и клиницистов, работающих в области разработок патогенетических подходов к коррекции метаболических нарушений, обусловленных этим симптомокомплексом, исходят, преимущественно, из антропоцентрических представлений. Между тем, человеческий организм - это сложная симбиотическая система эукариотических, прокариотических клеток, археобактерий и вирусов. Все компоненты этой системы находятся между собой в разнообразных взаимоотношениях и в совокупности, благодаря кооперативному взаимодействию на различных уровнях организации, она выступает как единое целое, согласованно работающее в интересах всей системы и отдельных ее составляющих. Нарушения в любом звене обязательно приводит к повреждению функциональной целостности всей симбиотической системы «хозяин и его микрофлора».

По известному выражению И.П.Павлова «над всеми явлениями человеческой жизни господствует забота о хлебе насущем». Это означает, что объединяющим началом координированной работы физиологических и регуляторных систем организма человека является его своевременное обеспечение многочисленными функциональными ингредиентам экзогенного (за счет пищевых продуктов) и эндогенного (за счет жизнедеятельности эукариотических клеток и кишечной микрофлоры) происхождения, число которых уже превысило несколько десятков тысяч наименований. Эти ингредиенты являются строительным и энергетическим материалом, предшественниками или обязательными участниками синтеза, распада и работы более 2,5 миллионов различных биомолекул, из которых состоят органы и ткани организма человека, и медиаторов, регулирующих их нормальную деятельность. Комплексный дефицит функциональных ингредиентов, нередко возникающий уже в утробе матери, сопровождается разбалансировкой симбиотической системы «хозяин и его микрофлора», которая вначале носит обратимый характер. В последующем, при хронизации этого дефицита, в особенности на фоне стрессовых воздействий, многократно увеличивающих потребность в физиологически активных соединениях, происходит переход функциональных изменений в базовых механизмах гомеостаза в необратимые, за которыми следуют нарушения функций иммунной, гуморальной и нервной систем, физиологических функций, метаболических и поведенческих реакций. Это, в конечном счете, приводит к развитию различных патологических синдромов и заболеваний с теми или иными клиническими проявлениями. В современных условиях наиболее частым последствием хронического дефицита функциональных ингредиентов является возникновение и прогрессирование метаболического синдрома.

В настоящее время популярность приобретает научно-прикладное направление, обозначаемое в специальной литературе термином «предиктивная медицина» (от латинского слова «предсказывать»). Применительно к метаболическому синдрому оно предполагает постоянное тестирование пищевых продуктов на содержание максимально возможного числа макро- и микронутриентов, выявление нутритивных нарушений у современного человека и своевременную их коррекцию путем включения в пищевой рацион функциональных продуктов питания с учетом возраста, пола, профессии, условий и региона проживания конкретного человека. Дополнительное использование в профилактических и восстановительных программах соизмеримых физических нагрузок, отказ от вредных привычек в еще большей степени позволит предотвращать метаболические нарушения.

При изложении материала в соответствующих разделах я нередко сознательно высказываю порой гипотетические утверждения, которые могут быть не адекватно восприняты читателем. Однако, если они станут стимулом к проведению исследований и наблюдений для их подтверждения или отрицания, к разработке новых диагностических и лечебно-профилактических приемов и мероприятий, а это, в конечном счете, будет способствовать улучшению и сохранению здоровья россиян, я готов выслушать упреки в дилетанстве или даже некомпетентности.

Монография предназначена для специалистов различного профиля, серьезно интересующихся все возрастающей проблемой метаболического синдрома, нетрадиционными подходами контроля риска его возникновения. Надеюсь, она будет интересна и востребована организаторами здравоохранения, врачами всех специальностей, специалистами в области оптимального питания, преподавателями и студентами медицинских, биологических, пищевых вузов и факультетов, всеми, кого волнует проблема длительного сохранения здоровья и высокого качества жизни с минимальным использованием традиционных медикаментозных препаратов.

Я искренне благодарен всем, кто оказал мне научную, техническую и финансовую помощи поддержку в подготовке и выпуске данной монографии.

Буду искренне признателен всем читателям за отзывы, замечания и пожелания, высланные в мой адрес.

Борис А. Шендеров

shenderof@yandex.ru

Введение

Анализ состояния здоровья убедительно свидетельствует о неуклонном росте числа лиц, страдающих или склонных к различным заболеваниям, прежде всего к тем, которые получили название “болезни цивилизации“ (оппортунистические инфекции, болезни сердца и сосудов, рак, мочекаменная и желчекаменная болезни, бронхиальная астма, гепатиты различного генеза, ожирение, подагра, остеохондроз, остеопороз, сахарный диабет и другие). По данным экспертов Всемирной Организации Здравоохранения многие из этих болезней ведут не только к смерти, но и являются ведущей причиной временной потери трудоспособности или инвалидности в самом работоспособном возрасте.

Более 80 лет назад впервые был описан комплекс клинических проявлений (повышенное артериальное давление, гипергликемия, подагра), обнаруживаемых одновременно у одного больного [206; 563]. Эпидемиологические исследования последних десятилетий также свидетельствуют, что у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, часто обнаруживаются помимо артериальной гипертензии и дислипидемии, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперурикемия, гиперагрегация тромбоцитов, микроальбуминурия, повышенная активность симпатической нервной системы и другие клинические признаки, которые встречаются в различных сочетаниях. Их совокупность у одного больного, послужила основанием выделить новый самостоятельный симптомокомплекс, обозначив его термином «метаболический синдром» или «синдром X» [476]. Хотя до последнего времени этот термин не получил однозначного признания [563], большинство современных исследователей и клиницистов под этим определением понимают патогенетически взаимосвязанные метаболические нарушения, включающие в себя абдоминальное ожирение, гипергликемию, инсулинорезистентность, атерогенную дислипидемию и гипертоническую болезнь. В экономически развитых странах распространенность метаболического синдрома приобрела характер эпидемии. Его основные клинические проявления обнаруживаются в настоящее время у 10-35% взрослого населения (у 24% мужчин и 23,4% женщин); у 7-36% жителей Европы, у 24% жителей США [206; 314; 338]. У лиц с метаболическим синдромом риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности увеличивается в 2-4 раза, риск сахарного диабета - в 5-8 раз [216; 314]. О социально-медицинской значимости метаболического синдрома свидетельствует тот факт, что в последние годы только в русскоязычном Интернете появилось более 20 тыс. ссылок на работы по данной проблеме [76].

Выделение метаболического синдрома в самостоятельный симптомокомплекс имеет важное профилактическое и лечебное значение, поскольку на ранних этапах он является обратимым состоянием. Своевременная его диагностика и проведение необходимых лечебно-профилактических мероприятий позволяет уменьшить прогрессирование основных проявлений метаболического синдрома и существенно снизить риск развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа, первичной гипертонической болезни и атеросклероза, являющихся в последние два-три десятилетия главными причинами повышенной смертности и инвалидности человека.

Снижение риска метаболического синдрома - одна из важнейших задач современного здравоохранения во всем мире. Для Российской Федерации актуальность решения этой задачи носит чрезвычайно важный характер, так как показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа в нашей стране являются одними из самых высоких в мире.

Традиционно первичную или даже исключительную роль в патогенезе многих “соматических” заболеваний придают многоуровневым расстройствам нервной, эндокринной, иммунной и ряде других регуляторных систем организма. Эти расстройства приводят к нарушениям физиологических функций и метаболических реакций в органах и тканях организма человека и, как следствие, к возникновению разнообразных по клиническим проявлениям патологических синдромов и заболеваний. Подобный подход к патофизиологии многих заболеваний явился определяющим моментом при разработке подавляющего большинства современных лекарственных препаратов. Благодаря их производству, высокому уровню медицинского обслуживания и ранней диагностики, высокоразвитым странам удается сдерживать дальнейший рост заболеваемости и смертности населения. В США, например, в 2004 году расходы на здравоохранение составили 14,6% валового внутреннего продукта (это несколько триллионов \$), в Германии-10,9%, Канаде-9,6%, Австралии-9,1%, Новой Зеландии 8,5%, Великобритании-7,7%. Однако такой подход к сохранению и поддержанию здоровья нации экономически неприемлем для большинства стран. Кроме того, 22-34% жителей промышленно развитых стран нередко сталкиваются с неверным лечением, прописыванием ненужных лекарств, неправильными результатами анализов и несвоевременностью их проведения. Наконец, традиционные подходы больше не дают новых конструктивных идей и предложений к разработке средств и приемов профилактики и лечения наиболее распространенных клинических синдромов и заболеваний, в том числе и метаболического синдрома.

В 1985 году зарубежные исследователи S. B. Eaton и M. Konnop высказали гипотезу, что рост болезней цивилизации во второй половине XX века, обусловлен тем, что гены современного человека, адаптированные в процессе длительной эволюции к жизненным устоям и пище древних предшественников, оказались неспособными обеспечить здоровье в условиях резкого изменения образа жизни за последние 100 лет. Все возрастающая гиподинамия, рост количества и интенсивности неблагоприятных стрессовых воздействий на фоне несбалансированной по сотням и тысячам нутриентов диеты существенно снизили у большинства населения экономически развитых стран способность к адекватной адаптации и явились предпосылкой увеличения числа многих заболеваний.

Принципиальной особенностью новых подходов к этиопатогенезу современных заболеваний является перенос акцентов с органного, тканевого, клеточного на субклеточный и молекулярный уровни. Этот подход предполагает, что в условиях все возрастающего неблагоприятного воздействия на человека разнообразных природных, техногенных, климато-экологических и психоэмоциональных факторов форма, исход и степень выраженности ответной реакции на эти стрессы в значительной степени определяется степенью обеспеченности человека сбалансированным набором низкомолекулярных разнообразных первичных макро- и микронутриентов, которые являются либо предшественниками, либо обязательными участниками синтеза и метаболизма гормонов, нейротрансмиттеров, других медиаторов нервных, гуморальных, иммунных, энергетических, окислительно-восстановительных или иных реакций и процессов, обеспечивающих гомеостаз организма человека, адекватную работу и функционирование всех его органов, тканей и регуляторных механизмов. Дефицит этих функциональных ингредиентов возникает и прогрессирует в эмбриональном, постнатальном и взрослом периодах жизни из-за недостаточного их поступления с пищей, водой и воздухом или эндогенного образования в пищеварительном тракте эукариотическими клетками и симбионтной микробиотой. В последующем это ведет вначале к транзиторному, а затем и длительному нарушению физиолого-метаболических основ адаптации и гомеостаза, и, наконец, к разнообразным патологическим синдромам и заболеваниям, включая и те, которые связаны с метаболическим синдромом. Для уменьшения риска их развития в последние два-три десятилетия все большее внимание уделяется здоровому образу жизни, в первую очередь оптимальному питанию. Одним из выдающихся достижений конца XX века явилась разработка концепции «Функциональное питание», затрагивающей многие фундаментальные и прикладные аспекты здоровья человека, медицины, нутрициологии и биотехнологии. Эта концепция предполагает включение в состав традиционных диет биологически активных добавок к пище (БАД) и

функциональных продуктов питания (ФПП), которые, помимо удовлетворения энергетических и пластических потребностей, способны контролировать и модулировать (оптимизировать) конкретные физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции. Систематическое использование БАД и ФПП способствует поддержанию здоровья, снижает риск возникновения заболеваний и ускоряет процесс выздоровления. Человеческий организм для поддержания своего здоровья нуждается во многих тысячах функциональных ингредиентов пищевого и микробного происхождения. У каждого биологического вида и конкретного индивидуума потребности в этих компонентах достаточно специфичны. В то же время между самими компонентами существует, с одной стороны, весьма сложная система синергидных и антагонистических взаимоотношений, а с другой, они кооперативно воздействуют на регуляторные механизмы макроорганизма. Изменяя количественное содержание и соотношение поступающих с продуктами функционального питания определенных пищевых субстратов (функциональных ингредиентов), можно регулировать практически все жизненные процессы, происходящие в органах и тканях, через модуляцию рецепторов, ферментов, процессов всасывания и выделения, образование модуляторов и катализаторов обменных процессов микробного и клеточного происхождения. Нутригеномика, недавно возникшая область знаний, исследующая молекулярные взаимодействия между нутриентами и генами, позволяет с современных позиций понять каким образом компоненты нашей диеты способны оказывать прямое модулирующее воздействие на гены эукариотических и прокариотических клеток нашего организма в определенных условиях. Разработаны методы и приемы, позволяющие количественно оценить степень выраженности этих эффектов под влиянием определенных нутриентов, выступающих в этом случае как сигнальные молекулы, регуляторы метаболических процессов [278; 361; 446]. Научно обоснованное и технически грамотное комбинирование конкретных представителей различных категорий функционального питания – стратегическое направление развития индустрии продуктов функционального питания, их использования в зависимости от индивидуальных особенностей отдельных лиц и условий их проживания и работы. Постепенное, но все более уверенное движение современного человека к увеличению использования для поддержания своего здоровья специализированных продуктов питания (БАД и ФПП), концептуальное изменение отношения к пище обусловлено рядом объективных причин: увеличением стоимости лечения традиционными фармацевтическими средствами; большими экономическими потерями, связанными с утратой трудоспособности, больничными листами; ростом числа лиц пожилого возраста, требующих значительных финансовых затрат для поддержания их

здоровья, как со стороны государства, страховых компаний, так и личных средств. Желание все большего количества людей улучшить качество своей жизни, продлить максимально возможно свою жизнь, чтобы увидеть собственными глазами интересное будущее, также является серьезным фактором внедрения в пищевой рацион принципиально новых технологий, БАД и ФПП. Причины, изложенные выше, экономически вынуждают современного человека изменить свои взгляды на пищу. Согласно опубликованным в последние годы данным до 40% североамериканцев и почти 32% западноевропейцев при лечении и профилактике острых и хронических заболеваний вместо традиционных лекарственных препаратов по медицинским показаниям и для укрепления здоровья используют БАД и ФПП. Рынок «здоровой пищи- ФПП» в США в 2003 году оценивался в 44 млрд \$ (в 1995 г объем продаж этой категории продуктов составлял лишь 8 млрд \$) с ежегодным 20% приростом. Предполагается, что к 2007 г выручка от продаж населению этих продуктов достигнет 88 млрд \$. В Западной Европе стоимость схожих продуктов питания (без БАД) в 2003 г. оценивалась в 3,3 млрд, в Японии 7 млрд \$ США. Хотя в настоящее время ФПП составляют 8-10%, через 15 лет их доля достигнет 30% всего продуктового рынка. При этом они на 35-50% вытеснят многие традиционные лекарственные препараты из арсенала средств сохранения здоровья, профилактической и восстановительной медицины. Если 15 - 20 лет назад ни одна из 250 самых крупных фармацевтических фирм не занималась ФПП, то в 1993 году две трети из них имели отделы подобного направления [70; 229].

Детально этиопатогенетические механизмы возникновения и развития метаболического синдрома и связанных с ним ожирения, сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни, атеросклеротической дислипидемии, хронической сердечной недостаточности и современные немедикаментозные (прежде всего диетические) подходы их профилактики, а также роль ФПП в комплексных профилактических и восстановительных программах представлены в соответствующих главах данной монографии.

Глава 1. Общие принципы регуляции роста, развития и функционирования живых организмов

Состояние здоровья и среды обитания, качество продуктов питания и лекарственных препаратов во многом не удовлетворяют потребности современного человека. В России к началу 21-го века число родов уменьшилось в три раза, частота бесплодия у женщин достигла 10-15%; лишь каждый 10-й школьник, окончивший школу, является здоровым. Из-за несбалансированного питания, гипокинезии, загрязнения среды обитания, разрушения эволюционно сложившихся микробиоценозов человека, увеличения числа лиц с вредными привычками снижается деловая и социальная активность населения, меняются поведенческие реакции, происходят изменения в генофонде, возникают и имеют тенденцию к росту многие традиционные и «болезни цивилизации». Все отчетливее вырисовываются группы лиц, у которых даже незначительные психо-эмоциональные стрессы, физические нагрузки и другие факторы, легко приводят к развитию патологии и/или снижают их профессиональную активность.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) более одной трети всех заболеваний в развитых странах связано с курением, приемом алкоголя, высоким артериальным давлением (АД), гиперхолестеринемией (ГХС) и ожирением. Эти же факторы являются ведущими запускающими этиопатогенетическими механизмами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), главной причины преждевременного старения и смертности населения. Ежегодно в мире от повышенного содержания в крови холестерина умирают более 4 млн человек; гипертоническая болезнь (ГБ) является причиной гибели 7 млн жителей нашей планеты [373]. К сожалению, отсутствие точных научных представлений о патофизиологических механизмах метаболического синдрома (МС), комплексность факторов, способствующих его возникновению, не позволяет в настоящее время дать однозначный ответ, каким образом предотвратить рост числа больных с ожирением, ГБ, сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и другими патологическими состояниями, ассоциированными с МС.

Разнообразие и уровень организации земных живых организмов отражает эволюцию развития и усложнения естественных симбиотических ассоциаций в течение многих миллионов лет - вначале прокариотических, а затем и эукариотических организмов, для сохранения которых в различных условиях появились те или иные внешние формы живой материи. В процессе эволюции формировались различные приспособительные физиологические системы (сердечно - сосудистая, дыхательная, пищеварительная, выделительная и другие) [3] и регуляторные механизмы поддержания гомеостаза (табл. 1) [70; 236; 237; 240].

Таблица 1. Основные системы регуляции гомеостаза живых организмов

Первичные (базовые) системы регуляции	Вода Микроэлементная Микроэкологическая Система регуляции симбиоза Оксидантная / антиоксидантная
Вторичные (дополнительные) системы регуляции	Иммунная Гуморальная Нервная

При этом вначале сформировались базовые системы регуляции, а затем и более сложные вторичные регуляторные механизмы поддержания относительно стабильного состояния организма. Базовые механизмы определяют регуляцию жизнедеятельности всех живых существ на Земле независимо от их эволюционной и структурной организации. Вторичные механизмы регуляции гомеостаза присущи только эукариотическим организмам [Шендеров, 240]. Принципиально важным является то, что у высших животных организмов, включая человека, первичные и вторичные механизмы гомеостаза представляют собой единую регуляторную систему, согласованно работающую в интересах организма - хозяина, в котором она локализована. При этом между различными звеньями этой системы существует иерархическая взаимосвязь и своеобразная субординация. Разбалансировка именно в базовых системах регуляции является первичным запускающим механизмом возникновения и развития нарушений в нейроиммуноэндокринной системе, дисбаланса всей регуляторной системы гомеостаза и возникновения заболеваний. Простое восстановление функций базовых регуляторных механизмов поддержания гомеостаза нередко может предотвратить возникновение патологических процессов в пищеварительной, дыхательной, выделительной и других физиологических системах и не требует прямого вмешательства в деятельность иммунной, гормональной и нервной регуляторных систем.

В процессе индивидуальной жизни человека несбалансированное питание, все возрастающее стрессовое воздействие, экологическое неблагополучие и другие негативные факторы перегружают и истощают как базовые, так и дополнительные специализированные регуляторные системы организма. Если указанные выше неблагоприятные факторы по своей интенсивности превышают компенсаторные возможности систем поддержания гомеостаза, происходит их разбалансировка, степень выраженности и длительность которой зависят от дозы и продолжительности воздействия. Скорость развития этой разбалансировки и ее глубина отражается на функционировании физиологических систем, состоянии физического и духовного

здоровья, времени наступления старости, возникновении и степени выраженности клинических синдромов и патологических состояний. Отмечаемое в последние десятилетия все ускоряющееся нарушение эволюционно сложившихся адаптивных механизмов гомеостаза человека сопровождается возникновением и ростом числа как традиционных, так и новых заболеваний, снижением деловой активности населения, изменением индивидуальных и популяционных поведенческих реакций, угрозой возникновения необратимых изменений в генофонде. При этом следует иметь в виду, что дисбаланс в системах регуляции (вначале базовых, затем дополнительных) гомеостаза всегда предшествует изменениям в физиологических системах.

Первичные (базовые) системы регуляции

В качестве первичного эшалона, определяющего адекватность адаптации любых живых организмов к постоянно меняющимся факторам среды, выступает количество воды в организме, абсолютное содержание и соотношение растворенных в ней макро- и микроэлементов. Не вызывает сомнения, что лишь после появления воды, растворения в ней солей, присутствующих в земной коре и установления микроэлементного гомеостаза, на Земле появились и стали развиваться вначале простейшие, а затем и все более сложные живые организмы. Вода играет исключительную роль в возникновении и поддержании жизни [26; 27; 128; 133; 236]. Это обусловлено не только тем, что две трети массы всех живых организмов на нашей планете состоят из жидкой воды, но и из особенностей физико-химических свойств этого химического соединения. Будучи в химическом отношении достаточно простой (два атома водорода объединены с одним атомом кислорода), вода обладает рядом таких характеристик, которые делают ее уникальной для живой природы. Из 45 потенциальных изотопных разновидностей воды семь являются стабильными и всегда обнаруживаются в том или ином количестве в любом живом организме. В 100 мл жидкой воды 99,92 мл в среднем падает на обычную воду ($H^1_2O^{16}$), 0,06 мл – на воду, в состав которой входят тяжелые изотопы кислорода (O^{17} и O^{18}) и 0,02 мл - на воду, в составе которой присутствуют тяжелые изотопы водорода (дейтерий - H^2 и тритий - H^3). Присутствие в воде тяжелых фракций изменяет физико-химические параметры этого соединения (температуру кипения, испарения, плавления, плотность и т.д.), что отражается на биологических эффектах воды. Имеются указания, что увеличение пропорции тяжелой воды угнетает рост растений, микроорганизмов, а при определенных концентрациях тяжелая вода может вызывать их гибель. На биологические эффекты воды существенное влияние оказывает также ее окислительно-восстановительный потенциал, жесткость, вязкость, минерализация, структура, информационная память и другие параметры. Вода состоит из мономеров

H₂O, которые при различной температуре могут образовывать димеры, тримеры и еще более сложные молекулы. Так, при температуре 4⁰С основная масса воды представлена димерами (H₂O)₂. Уникальность воды заключается в том, что она не признает никаких закономерностей в физико-химических и биологических свойствах, которые должны были бы свойственны ей, исходя из периодической зависимости от величины молекулярной массы, предсказанные Д.И. Менделеевым в его системе химических элементов. Одним из важнейших для живых организмов химических свойств воды является ее способность растворять в той или иной степени практически любые вещества, присутствующие в окружающей среде. При растворении или при попадании в воду мелкодисперсных частиц структура и физико-химические свойства воды меняются. Вода, которая поступает в организм живых организмов и циркулирует в них, ввиду присутствия в ней разнообразных природных соединений, мало похожа на «идеальную» воду. В природе абсолютно чистой воды нет. Но именно благодаря этой неидеальной воде, она выполняет в живых организмах разнообразные жизненно необходимые функции (табл. 2).

Таблица 2. Физиологические функции воды [236]

- Является основным компонентом всех живых клеток
- Является регулятором всех функций организма
- Поддерживает тургор клеток (осмотическая функция)
- Заполняет межклеточные пространства
- Служит растворителем для многих соединений, регулируя активность растворенных в ней веществ, их диссоциацию и циркуляцию
- Выполняет функции депо для пищевых субстанций, медиаторов, гормонов, ферментов и т. п.
- Является средством транспортировки по организму пищевых компонентов, кислорода и углекислого газа, различных продуктов клеточного метаболизма и т.д.
- Участвует во всех гидролитических метаболических реакциях
- Участвует в поддержании кислотно-щелочного баланса
- Участвует в окислительно - восстановительных процессах
- Служит источником энергии для нервных и других клеток (осмотически обусловленный поток воды через клеточные мембраны сопровождается образованием «гидроэлектрической энергии», преобразующейся и накапливающейся в виде АТФ)
- Выполняет роль адгезивного материала, соединяя структуры клеточных мембран в единое целое
- Выполняет терморегуляторные функции
- Выполняет биоинформационную функцию
- Может быть фактором, ответственным за развитие различных заболеваний

Изменения электропроводности, плотности, вязкости, структуры, кислотности, окислительно-восстановительного потенциала, химического состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей, обусловленные дефицитом или избытком в питьевой воде и биологических жидкостях тех или иных физиологически активных соединений, конечных

или промежуточных продуктов метаболизма пищевых и эндогенных субстанций, экзогенных токсикантов и гомотоксинов, всегда отражаются на биохимических, поведенческих реакциях и физиологических функциях организма человека.

Помимо качества важную роль в поддержании здоровья и снижения риска различных заболеваний имеет и количество потребляемой воды. В этой связи уместно вспомнить американского специалиста Ф. Батмангелиди [27], который писал в 1997 году: «Недостаток воды в организме (хроническое обезвоживание) - является главной причиной многих тяжелых разрушительных болезней (бронхиальная астма, аллергия, гипертония, избыточный вес тела, депрессия, преждевременное старение, радикулиты, язвенная болезнь желудка, колиты и другие)». Если учесть, что 80% всех заболеваний человека связано с неудовлетворительным качеством воды, то становится понятным, насколько важным является потребление питьевой воды, отвечающей необходимым для поддержания здоровья набором физиологических и санитарно-гигиенических характеристик.

Как уже указывалось, важнейшим базовым элементом гомеостаза живых организмов является содержание и состав растворенных в жидкостях живых организмов макро- и микроэлементов (атомовитов по терминологии, предложенной крупнейшим отечественным специалистом в области микроэлементологии В.Л. Сусликовым в 2000 г.). Атомовиты (*atom* - атом химического элемента; *vita* – жизнь) по анатомо-физиологическим свойствам разделяют на структурные (например, *Ca, P, C, H, N, Na, K, Mg, Cl, O, Si, Sr*), которые выполняют в организме человека функцию строительного материала, биокаталитические (например, *Cu, Zn, Mn, Sr, Si, Co, Se*), участвующие в обмене веществ, входя в состав ферментов, витаминов и пигментов, эндокринные (например, *J, Cr, F, Br*), входящие в состав гормонов, гематоатомовиты (например, *Fe, Cu, As*), причастные к кроветворению и функционированию ретикулоэндотелиальной системы и т. д. Атомовиты являются активными структурными компонентами и регуляторами синтеза белков и других макромолекул, действия многих ферментов, гормонов, клеточных медиаторов и других органических соединений эндогенного и экзогенного происхождения. Без них невозможны все ключевые метаболические процессы, нормальный рост и развитие живых организмов. В.Л. Сусликов следующим образом сформулировал фундаментальный закон природы: «Потребности всех живых организмов биосферы в дыхании, питании, обмене веществ и размножении обеспечиваются никогда непрекращающимся потоком атомов химических элементов из космоса, атмосферы, литосферы и гидросферы через специфические микробиоценозы в живое вещество и обратно. В биосфере выживают только те организмы, которые

сохраняют, максимально проявляют и постоянно совершенствуют систему гомеостаза атомовитов» [191].

Различные живые организмы имеют специфические потребности в тех или иных химических элементах, избирательно поглощают, аккумулируют их в определенных органах, тканях и клетках, а затем выделяют в окружающую среду. Для нормальной жизнедеятельности крайне необходимо не только регулярное поступление в организм макро- и микроэлементов, но и правильное их соотношение. Живые организмы способны селективно ассимилировать не только сами микроэлементы, но даже определенные изотопы из их смесей. Минеральные вещества, несмотря на их исключительную жизненную необходимость, не синтезируются живыми организмами и должны поступать в них из окружающей среды. Основными причинами их недостатка в организме являются снижение потребления (диетические ограничения, особенности технологии продуктов и т.д.), повышенная потребность (стрессы, гиподинамия или повышенная физическая активность, перенесенные заболевания и т.д.), нарушение абсорбции из пищеварительного тракта, избыточное выведение из организма, эндокринные патологии и другие. Поскольку содержание микроэлементов в пищевых продуктах и питьевой воде существенно различается в зависимости от места проживания человека, достаточно легко могут возникать состояния, связанные как с дефицитом их накопления (табл. 3), так и с избыточным поступлением в организм микроэлементов из окружающей среды. Это, в свою очередь, отражается на физиологическом состоянии человека и животных, а также клинической и биохимической картине заболеваний и патологических синдромов, степень выраженности проявлений которых зависит от химического состава природной или антропогенной среды обитания. При прочих равных условиях наиболее часто нарушения содержания химических элементов наблюдается у беременных и кормящих матерей, детей и подростков в период интенсивного роста, спортсменов, лиц с неправильным и нерегулярным питанием или страдающих дисбалансом микробной экологии пищеварительного тракта. Прослеживается достаточно четкая связь дисбаланса микроэлементной системы гомеостаза с такими заболеваниями, как болезни кожи, ногтей и волос, сердечно-сосудистой системы (ССС) и опорно-двигательного аппарата, крови, нарушение роста и развития, бесплодие и различные сексуальные нарушения, СД, аллергия и другие [183].

Таблица 3. Наиболее распространенные дефициты микроэлементов у человека [262; 350; 459]

Микроэлемент	Количество людей (миллиарды) с предполагаемым дефицитом микроэлемента
Цинк	4,5

Медь	3.6-3.8
Магний	3.4
Хром	3
Железо	1
Йод	2
Селен	1

Для поддержания здоровья, лечения и профилактики различных заболеваний и снижения риска их возникновения значительное место занимают различные минеральные соли, используемые во многих странах мира в виде различных биологически активных добавок к зубным пастам, кремам, жвачкам или функциональным продуктам питания (ФПП). В результате этого удастся предотвратить или снизить возможность возникновения у человека осложнений, обусловленных недостатком подобных элементов.

Важнейшим звеном микроэлементного гомеостаза человека, также как и для всех других представителей биосферы, является состояние его микробиоценозов, прежде всего, присутствующих в различных отделах пищеварительного тракта. Микроорганизмы были первыми живыми существами на Земле, которые сумели превратить неорганические атомы и молекулы в органические соединения и живое вещество. Многочисленными исследованиями установлено, что циркуляция в организме человека 80 из 92 обнаруживаемых в биосфере химических элементов и их участие в сложных биохимических процессах находится под непосредственным регулирующим влиянием микрофлоры пищеварительного тракта. Поступающие в организм человека макро- и микроэлементы подвергаются микробиологической модификации (окисление и восстановление, минерализация, депонирование, образование и выделение хелатообразующих и комплексообразующих соединений, фракционирование изотопов, стереоизомеров и т.д.) и превращаются в биоусвояемые биологические структуры, способные сорбироваться, включаться в различные эндогенные витамины, гормоны, ферменты и пигменты, а затем и экскретироваться с мочой, фекалиями и другими выделениями организма-хозяина [233].

Дистальный отдел кишечника человека представляет собой огромный биореактор, в котором присутствуют более 100 триллионов преимущественно анаэробных микроорганизмов, принадлежащих всем известным группам живых организмов: бактериям, архибактериям и эукариотическим микроорганизмам. Исследования микрофлоры взрослых монозиготных близнецов показало, что генотип хозяина является определяющим в установлении состава микробиоты в кишечном биореакторе [564; 565]. Что касается влияния иммунных факторов на стабильность и разнообразие микробиоты пищеварительного тракта, то здесь пока еще много неясного. Одним из возможных

регуляторов этого процесса являются иммуноглобулины А [242; 513]. Суммарное количество видов, присутствующих в этом отделе пищеварительного тракта, по расчетным данным, полученным на основе анализа бактериальных рибосомальных РНК (16SrRNA) генов, может превышать 7000, из которых в настоящее время культивируют не более 800 видов [360]. В фекалиях человека выявлено также порядка 1200 вирусных генотипов [297]. У взрослых людей доминирующими являются представители групп *Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides* (род *Bacteroides*) и *Firmicutes* (роды *Clostridium* и *Eubacterium*). Каждая из перечисленных групп составляет до 30% всех обнаруживаемых в фекалиях и на слизистых толстого кишечника микроорганизмов. У многих взрослых людей в толстой кишке присутствуют значительные количества метанобразующих Archaea. Другие бактерии (факультативно-анаэробные *Proteobacteria*) также обычно обнаруживаются в нижних отделах пищеварительного тракта, но они в обычных условиях никогда не бывают доминирующими. Представители видов *Ruminococcus obeum*, *Eubacterium halii*, *Fusobacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* обнаружены только у *Homo sapiens* [60; 200; 236; 242; 258; 272; 318, 339; 344; 365; 377; 478; 502; 518; 556; 557].

В эпидемиологических исследованиях, в экспериментах с безмикробными, гнотобиотическими животными, а также наблюдения за животными, микрофлора которых менялась при назначении им антимикробных препаратов специфически удаляющих из пищеварительного тракта те или иные микроорганизмы или группы их, удалось продемонстрировать, что микробиота желудочно-кишечного тракта оказывает глубокое влияние практически на все физиологические, метаболические, молекулярно-генетические и поведенческие процессы, функции и реакции (табл.4) [200; 234; 236; 237; 242; 292; 356; 431; 461; 464; 502; 525; 564].

Таблица 4. Функции микрофлоры пищеварительного тракта

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Морфокинетическое действие;- регуляция газового состава полостей;-участие в водно-солевом обмене;- участие в формировании иммунологической толерантности к пищевым и микробным антигенам;- участие в метаболизме белков, жиров и углеводов;-участие в обеспечении эукариотических клеток пищеварительного тракта энергией;-участие в кишечно-печеночной рециркуляции различных макромолекул;- продукция разнообразных биологически активных соединений;- иммуногенная роль; |
|---|

- участие в колонизационной резистентности;
- участие в обеспечении гомеостаза симбиотических взаимоотношений прокариотических и прокариото - эукариотических клеток;
- модуляция функций цитохромов р450 в печени и продукция р450-схожих цитохромов;
- детоксикация экзогенных и эндогенных токсических субстанций и соединений;
- мутагенная/антимутагенная активность;
- регуляция поведенческих реакций, в том числе аппетита, сна, настроения, циркадных циклов;
- хранилище генетического материала;
- регуляция репликации и фенотипической экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток;
- регуляция запрограммированной гибели эукариотических клеток (апоптоза);
- участие в этиопатогенезе заболеваний

Установлено, что нормальная микрофлора и продукты ее метаболической активности

- участвуют в регуляции газового состава (водород, углекислый газ, аммиак, метан, летучие жирные кислоты) кишечника и других полостей организма хозяина;

-участвуют в метаболизме белков, углеводов, липидов и нуклеиновых кислот (все компоненты пищи, которые не подверглись метаболизации в тонком кишечнике, являются потенциальными субстратами для кишечных микроорганизмов; в течение года перерабатывается до 50-100 кг эндогенно образующихся пищевых субстратов) (табл. 5) ;

-участвуют в водно - солевом обмене (*Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, P, Cl* и др.);

-участвуют в обеспечении колонизационной резистентности, предотвращая приживание и размножение в кишечнике чужеродных организмов или заселение тех или иных областей пищеварительного тракта несвойственными для них видами микроорганизмов;

-участвуют в рециркуляции стероидных соединений (например, лишь 5% желчных кислот и стероидных гормонов выбрасываются с фекалиями, остальные возвращаются за счет рециркуляции в метаболическую цепочку и т. д.) и других макромолекул (включая лекарственные препараты);

-участвуют в процессинге пищи (селекция и аккумуляция биоусвояемых *D*- и *L*-форм органических молекул, химических элементов определенного изотопного состава и валентности и т.д.; формирование первичной иммунологической толерантности к пищевым антигенам);

-участвуют в детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов (например, токсины, соли тяжелых металлов, хлорсодержащие соединения);

-обладают морфокинетическим действием (рост, развитие и апоптоз эпителиальных клеток; ангиогенезис; перистальтика и т. д.);

- выполняют иммуногенную функцию (например, стимулируют фагоцитоз, продукцию дефензинов, иммуноглобулинов, интерлейкинов, цитокинов, развитие и функции лимфоидной ткани и других иммунокомпетентных органов);

- служат источником энергии (например, вклад симбиотической микробиоты в энергетическое обеспечение человека может достигать 25% от общей потребности; пищеварительная система на 90% покрывает свою потребность в энергии за счет жирных кислот микробного происхождения);

- участвуют в продукции разнообразных микронутриентов, сигнальных молекул, регуляторов взаимоотношений прокариотических и эукариотических клеток (нейротрансмиттеры, пептиды, аминокислоты, биогенные амины, липополисахариды, пептидогликаны, гормоны, витамины, жирные кислоты, стероиды, дефензины, *NO* и многие другие; например, 1-20% присутствующих в плазме крови взрослого человека лизина и треонина синтезируются кишечной микробиотой) (табл. 6).

Любые изменения в микробной экологии человека тотчас отражаются на всех указанных процессах [200; 232; 237; 242; 243; 344; 377; 457; 495].

Таблица 5. Субстраты, метаболизируемые микробиотой пищеварительного тракта человека

<u>•Субстраты</u>	Количество (г/сутки)
• <i>Пищевые волокна:</i>	27-85
•Резистентные крахмалы	8-40
•Целлюлоза; гемицеллюлоза	8-18
•Перевариваемые сахара и алкоголяи	2-10
•Хитины, аминсахара	1-2
•Олиго- и полисахариды (галактоолигосахариды, соевые олигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин, пектины, β -глюканы и другие)	8-15
•Гликозиды, фитостерины, фитогормоны	?
•Органические кислоты	?•L-углеводы
?	
• <u>Азот-содержащие соединения:</u>	7-20
•Пищевые белки	3-12

•Ферменты слюны, пищеварительных соков	4-6
•Мочевина, нитраты и другие	7-10
•D-аминокислоты	?
• <u>Липиды</u>	3,5
• <u>Другие субстраты:</u>	25-30
•Мукополисахариды	2-3
•Бактериальные клетки и их фрагменты	?
•Десквамированные клетки кишечного эпителия	?

Таблица 6. Низко - молекулярные метаболиты, образуемые микробиотой толстой кишки

Масляная, пропионовая, уксусная, молочная, муравьиная, гамма-аминомасляная и другие органические кислоты
Различные биологически активные пептиды, включая нейропептиды
Аминокислоты (глутамат, лизин, бета-аланин и другие)
Амины (гистамин, серотонин и другие)
Оксид азота
Эстроген и другие гормон - схожие субстанции
Различные полисахариды, олигосахариды, мурамил-дипептиды
Эндотоксины
Экзотоксины
Антибиотики, бактериоцины, перекись водорода
Лактоны
Лектины
Другие

С учетом все возрастающего понимания значимости состояния микробиологической системы гомеостаза для сохранения здоровья и снижения риска развития заболеваний одной из важнейших задач становится нутритивная поддержка этой базовой регуляторной системы. Все больше признается, что в составе пищевых продуктов должны присутствовать те пищевые субстанции, которые достигают толстый кишечник без изменения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и которые, подвергаясь микробному перевариванию с выделением свободных нутриентов, затем используются как представителями микробной флоры, так и организмом человека в целом [70; 232; 302; 481].

Некоторые специалисты в области здорового питания рекомендуют создавать пищевые рационы, которые на 70% состоят из компонентов, способных достигать

толстую кишку в неизменном состоянии (фрукты, овощи, бобовые, клубневые, молочнокислые продукты и т.д., содержащие пищевые волокна, другие пребиотические субстанции, пробиотические микроорганизмы, другие нутриенты). Такие продукты питания иногда называют пищей для толстой кишки [284; 285]. Это связано с тем, что как полагают, именно в толстом кишечнике сложные пищевые субстраты экзогенного и эндогенного происхождения разрушаются с образованием десятков и сотен тысяч столь необходимых нашему телу свободных нутриентов (летучие жирные кислоты, аминокислоты, пептиды, полиамины, витамины, фосфолипиды, антиоксиданты, ростовые факторы, цитокины, оксид азота и т. д.). Так, в составе гликобиома *B.thetaiotaomicron* обнаружено 172 гликозилгидролазы, способные деградировать широкий спектр природных гликозидных связей. Благодаря их продукции, представители данного вида кишечных бактериоидов не только способны обеспечивать необходимой энергией и промежуточными субстратами собственные клетки, но и другие кишечные бактерии (например, олигосахаридами *Bifidobacterium longum*), а также организм человека в целом (до 10-15% суточной потребности) [556]. В естественных условиях, вероятно, нет ни одного биохимического процесса, ни одной функции живых организмов, которые осуществлялись бы без прямого или косвенного участия симбиотических микроорганизмов [232; 234]. В этой связи, заслуживает внимания мнение [344], предложивших рассматривать человека как «сверхорганизм», жизнедеятельность которого обеспечивается совместной работой хромосомных генов человека и суммарным геномом сотен и тысяч видов симбиотических микроорганизмов. При этом, доля генов человека в совокупном геноме «сверхорганизма» составляет не более 1%.

Система регуляции симбиоза определяет внутривидовые взаимоотношения микробных и эукариотических клеток одного вида, межвидовые взаимоотношения этих же клеток, взаимодействие микроорганизмов и клеток хозяина, в котором они обитают. В ней можно выделить несколько подсистем (табл. 7).

В настоящее время система регуляции симбиоза наименее изучена. Однако не вызывает сомнения, что сложные симбиотические взаимодействия эукариотических и прокариотических клеток должны регулироваться какими-то механизмами, которые позволяют контролировать численность и состав соответствующих клеток, предотвращать между ними, казалось бы, неизбежную конкуренцию за схожие пищевые ресурсы и обмениваться метаболитами, сигнальными молекулами, генетической информацией для взаимной выгоды.

Тело человека состоит приблизительно из 1000 млрд. эукариотических и 10000-100000 млрд. прокариотических клеток. Без системы регуляции симбиотических

взаимоотношений живые организмы в условиях сравнительно ограниченного пространства существования и лимитированного количества энергетических, пластических и регуляторных субстанций вступали бы в борьбу, которая, в конечном счете, приводила бы к неизбежной гибели одного или обоих организмов симбионтов.

Таблица 7. Система регуляции симбиоза у высших организмов [236; 503]

- 1-я подсистема регулирует внутриволюционные симбиотические взаимоотношения прокариотических клеток (*QUORUM SENSING*)
- 2-я подсистема регулирует внутриволюционные симбиотические взаимоотношения эукариотических клеток отдельных тканей высших организмов
- 3-я подсистема регулирует межвидовые симбиотические взаимоотношения прокариотических организмов в отдельных биотопах
- 4-я подсистема регулирует симбиотические взаимоотношения эукариотических клеток различных тканей и органов высших организмов
- 5-я подсистема регулирует симбиотические взаимоотношения организма хозяина и его микрофлоры (*CROSS-TALK*)
- 6-я подсистема регулирует симбиотические взаимоотношения органелл в отдельных эукариотических клетках
- 7-я подсистема регулирует взаимоотношения прокариотических организмов и эукариотических клеток с бактериофагами и вирусами

В качестве материальных носителей сигнальной регуляторной системы, вероятно, выступают те метаболиты и компоненты прокариотических и эукариотических клеток, которые имеют схожие мишени для активаторов и репрессоров, продуцируемых этими клетками: различные пептиды (типа *N*-ацетилгексапептиды), амины (гистамин, путресцин, серотонин и др.), аминокислоты (глутаминовая, аспарагиновая и др.), другие азотсодержащие соединения (мочевина, оксид азота и т. д.), летучие жирные кислоты, γ -аминомасляная кислота, перекись водорода, растительные, животные, микробные лектины и т. д. Развитие дисбиоза и возникновение многих заболеваний и патологических синдромов (МС, аутоимунные процессы, злокачественные новообразования и т.д.), возникающих под влиянием различных физико-химических и биологических факторов, вполне вероятно, обусловлены нарушением функционирования системы регуляции симбиотических взаимоотношений между хозяином и его микрофлорой [236; 244].

Схожие по функции механизмы, связанные как с микробами ассоциантами, так и организмом хозяина, должны существовать и в отношении эукариотических клеток. Эти механизмы должны регулировать скорость размножения эукариотических клеток органов и тканей хозяина, их соотношение друг с другом, предотвращать их несанкционированное

распространение в другие области тела человека и животных. Не вызывает сомнения, что микроорганизмы - симбионты, присутствующие в организме хозяина оказывают существенное влияние на эти процессы. Не следует думать, что свое действие на эукариотические клетки оказывают только живые активные микробные клетки, разносимые с биологическими жидкостями по всему организму. Подобный эффект, вероятнее всего, оказывают метаболиты микроорганизмов симбионтов или их фрагменты, образующиеся при автолизе или разрушении в результате иммунного ответа, а также вирусы и их структурные компоненты. Метаболиты и фрагменты клеток, попав в кровь, лимфу, а через них в различные органы и ткани, проявляют там свое регулирующее действие.

Из физиологии обмена биологических жидкостей известно, что обмен 70% жидкости плазмы с межклеточным пространством происходит за 1 мин. Поэтому метаболиты и малые фрагменты микробных биополимеров поступают в кровь практически сразу по мере образования. Часть микробных метаболитов и фрагментов поступает в кровь вместе с фагоцитами и белками переносчиками вне зависимости, где локализируются эти микроорганизмы. Подтверждением проникновения микробных фрагментов в кровь служат экспериментальные данные, свидетельствующие об обнаружении в крови маркеров различных микроорганизмов. Так, установлено, что разные микроорганизмы имеют в сумме около 200 жирных кислот, отличающихся от таковых организма человека. Сравнительное хромато - масс - спектрометрическое исследование состава этих химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника выявило корреляцию маркеров в крови и биоптатах тощей, подвздошной, толстой кишок и фекалиях человека. Основываясь на этих данных, отечественные исследователи Г. А. Осипов и Т. В. Богомолова предложили называть регуляторную систему симбиоза, связанную с микроорганизмами, системой «гомеостаза малых молекул микробного происхождения». Кандидатами в эти сигнальные малые молекулы являются летучие жирные кислоты (ЛЖК), пептиды, амины, пептидогликаны, эндотоксины и их субъединицы, другие микробные структуры и метаболиты. Например, у безмикробных животных процесс обновления поверхностного слоя кишечного эпителия резко замедлен, снижена митотическая активность энтероцитов и скорость их миграции по микроворсинкам. Масляная, уксусная, пропионовая кислоты, образуемые анаэробными бактериями пищеварительного тракта, резко стимулируют размножение эпителиальных клеток за счет активации нуклеинового обмена. В отсутствии симбионтной кишечной микробиоты у животных заметно снижены гемопоэтические функции, что проявляется в

падении числа лимфоцитов и лейкоцитов в крови, изменены размеры и функции надпочечников, поджелудочной железы, вес щитовидной железы, яичников [242].

Что касается механизмов гомеостаза симбиоза, связанных с клетками хозяина, и регулирующих численность, состав и локализацию в организме хозяина тех или иных эукариотических клеток, то большое значение придают сигнальной системе цитокинов (активаторов и ингибиторов различных реакций), ответственной за обмен информации между клетками хозяина. При этом полагают, что клетки лимфоидной ткани (Т - лимфоциты хелперы и супрессоры) осуществляют ведущую роль в регуляции роста и взаимоотношений не только иммунных, но и всех иных клеток макроорганизма. Определенное значение в регуляции симбиотических взаимоотношений у эукариотических клеток придают лектинам. Эти специфические низкомолекулярные белки являются компонентами систем, ответственных за узнавание; они соединяют клеточные поверхности растительных клеток друг с другом, взаимодействуя с полисахаридными группами на поверхности соседних клеток. Вероятно, схожие по механизму действия поверхностные структуры существуют и у животных клеток [244; 405; 540]. Таким образом, не вызывает сомнения, что в регуляции симбиотических взаимоотношений между прокариотическими и эукариотическими клетками, определяющих относительную количественную и качественную стабильность между ними, а также пространственное взаиморасположение, имеют значение различного рода микробные и клеточные модулины, состав и механизм действия которых в настоящее время уточняется и расширяется.

В настоящее время накоплено достаточно количество данных о механизмах, посредством которых осуществляются внутривидовые, межштаммовые и межвидовые контакты у микроорганизмов, а также их взаимодействие с организмом хозяина. Процесс внутривидового информационного обмена бактериальных клеток между собой получил название «кворум сенсис» (Quorum sensing) [236; 411; 438; 543]. Наиболее исследована система «кворум сенсис» у грамотрицательных бактерий. Показано, что по мере увеличения плотности микробной популяции в межклеточных пространствах накапливаются сигнальные молекулы *N*- ацетилгомосерин лактоновой природы, которые, достигнув определенной концентрации, запускают работу регуляторных генов семейства *lux R*. В результате транскрипции этих генов включаются такие механизмы авторегуляции грамотрицательных бактерий, как продукция антибиотиков, субстанций, ответственных за конкурентные взаимоотношения, участвующих в образовании биопленки и т. д. Осуществление межвидовых информационных контактов у грамположительных и грамотрицательных бактерий осуществляется, как полагают, через систему регуляторных

генов, получивших название *lux S* гены. У грампозитивных бактерий (бациллы, стрептококки, молочнокислые бактерии и др.) выявлена «кворум сенсис» - система, регулирующая процессы, связанные с компетентностью клеток при трансформации, продукцией бактериоцинов и т.д. Сигнальные молекулы, участвующие в реализации этой системы представляют собой посттрансляционные модифицирующие пептиды.

Обмен информации (*cross-talk*) имеет место и между микробными клетками и клетками хозяина, в котором обитают симбиотические и иные микроорганизмы [236; 366]. Существенную помощь в понимании механизмов обмена информации между бактериями и организмом хозяина оказывают данные, полученные в последние годы по исследованию генома человека и животных, а также многих микроорганизмов. При этом оказалось, что если в геноме человека присутствуют порядка 30000-40000 генов (или даже 24500) [361], то общее количество генов, обнаруживаемых у всех бактериальных представителей кишечной микробиоты, достигает 400000-600000. Многие хромосомные гены человека (более 80%) имеют микробное (в том числе вирусное) происхождение. Выявлены гены, обладающие большой консервативностью. С другой стороны, обнаружены гены, способные легко мобилизоваться и распространяться среди представителей различных видов, родов и даже семейств. К сожалению, значительное количество микробных генов (в среднем до 40%) у микроорганизмов репрессировано. Отсутствие данных о природе соединений, продукция которых детерминирована «молчащими» генами или генами с неясной функциональной активностью, не позволяет дать ответ на биологическую значимость достаточно больших фрагментов микробных геномов для симбиотических взаимоотношений микробов - комменсалов с организмом хозяина. Расширение наших знаний в области транскриптома (набора мРНКаз и их экспрессии в определенных условиях), протеома (набор белков, синтез которых кодируется соответствующими генами), метаболома (количество низкомолекулярных соединений, обнаруживаемых при различных физиологических условиях) [361] позволит лучше понять, как осуществляется *cross-talk* между микробными и эукариотическими клетками на молекулярном и субклеточном уровнях. Дисбаланс микробной экологии желудочно-кишечного тракта и многие заболевания алиментарного происхождения, вероятно, обусловлены нарушением функционирования именно системы регуляции симбиотических взаимоотношений между хозяином и его микрофлорой. Практическим подходом нутритивной поддержки нормального функционирования этой системы является все более широкое использование ФПП и БАД на основе микроорганизмов и растений, содержащих лектиноподобные компоненты с известным механизмом действия [244; 285; 405].

Важным посредником генетического обмена между микроорганизмами, прокариотическими и эукариотическими клетками в пищеварительном тракте человека, могут быть бактериофаги и другие вирусы, присутствующие в больших количествах в этой экологической нише [549].

Оксидантная / антиоксидантная система регуляции гомеостаза человека, регулирующая процессы свободно - радикального окисления, возникла и совершенствовалась с появлением на Земле кислорода и возникновением живых организмов, использующих в своей жизнедеятельности этот активный химический элемент. В настоящее время кислород является самым распространенным на Земле химическим элементом. Лишь немногие современные анаэробные микроорганизмы не содержат этот атомовит. [430]. Без кислорода невозможны окислительно - восстановительные и другие жизненно важные процессы (табл. 8). У высших животных и у человека газообмен осуществляется в альвеолах легочной ткани, и лишь небольшая часть кислорода (около 2%) поступает в организм через кожные покровы. Кислород преимущественно используется для окисления углеводов, жиров и белков, в результате чего происходит образование энергии, а также выделяется углекислый газ и вода. Основными путями экскреции кислорода из живых организмов являются выдыхаемый воздух, пот, моча и испражнения. Главными активными формами кислорода (АФК), способными оказывать повреждающее действие на мембраны, нуклеиновые кислоты и другие жизненно - важные клеточные структуры, являются супероксидные радикалы (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные (свободные) радикалы ($\cdot OH$, $HO_2\cdot$), синглетные формы кислорода (1O_2), ионы HO_2^- . Уровень АФК, образующихся в организме в ходе различных физиологических процессов и участвующих в реакциях свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов (ПОЛ), контролируется многостадийной системой эндогенных и экзогенных биоантиоксидантов. Антиоксидантная система является необходимым компонентом тканей и клеток всех живых организмов, поскольку в физиологических условиях она поддерживает на низком уровне свободно радикальные окислительные процессы и защищает структуры клеток от разрушения [130; 219; 236]. Нарушение равновесия между реакциями окисления, связанными с АФК, и реакциями их нейтрализации, приводит к неконтролируемому нарастанию концентрации АФК и развитию, так называемого, окислительного стресса. Это, прежде всего, приводит к нарушению структуры и функций мембран различных клеток (подвижности и вязкости липидного бислоя, проницаемости, активности мембранных ферментов и т.д.) [130; 200].

Таблица 8. Активные формы кислорода и некоторые их функции [130; 219; 237]

Активные формы кислорода (АФК)	АФК в организме участвуют в:
-Супероксидные радикалы (O_2^-)	-свободно - радикальном и перекисном окислении липидов
-Гидроксильные (свободные) радикалы ($\cdot OH$, $HO_2\cdot$)	-метаболизации белков, нуклеиновых кислот и углеводов и их окислительной модификации
-Синглетные формы кислорода (1O_2)	-регуляции клеточной адгезии, роста клеток и апоптоза
-Перекись водорода (H_2O_2)	-экспрессии различных генов
-Гипохлорит-ион (OCl^-)	-обмене ряда ионов (кальций, железо)
-Пероксинитрит-ион ($ONOO^-$).	-реализации бактерицидных функций нейтрофилов
	-образовании эйкозаноидов

В норме содержание в организме АФК эффективно регулируется с помощью системы антирадикальной и антиперекисной защиты, включающей в себя как ферментные, так и не ферментные системы, способные предотвращать губительное действие избыточного количества свободных радикалов на клеточные структуры организма (табл. 9). В последние годы широко обсуждается роль симбионтной микрофлоры человека в борьбе с окислительным стрессом различного происхождения [74; 357; 385; 390; 401; 427; 518; 523].

Таблица 9. Ферментные и не ферментные системы антирадикальной и антиперекисной защиты [130; 219; 237]

Ферментные	Не ферментные	
	Водорастворимые	Жирорастворимые
Супероксид-дисмутаза	Витамины B_1 , B_2 , B_6 ,	Витамины A , E , K ,
Сывороточный церулоплазмин	Аскорбиновая, никотиновая, пантотеновая, липоевая кислоты	Каротиноиды
Каталаза	Цинк, медь, марганец, селен, германий	Фосфолипиды
	Глутаминовая кислота, метионин, цистеин, глутатион, карнозин, анзерин	Ненасыщенные жирные кислоты
Se- зависимая глутатион-пероксидаза	Флавоноиды, антоцианидины, катехины	Эстрогены
	Янтарная, галловая органические кислоты	Холестерин
	Ди- и полисульфиды луковичных растений	Лигнаны

	Мелатонин, мочева кислота и другие	
Система антирадикальной и антиперекисной защиты, связанная с симбионтной микробиотой человека		

Комплексная работа систем антиоксидантной защиты, своевременное и на должном уровне поступление в организм всех компонентов, участвующих в реализации ферментной и не ферментной антирадикальной и антиперекисной защиты, позволяет организму тонко регулировать количество и состав АФК. Многие факторы (радиация, ультрафиолетовое излучение, сильное электромагнитное поле, вибрация, химические соединения антропогенного происхождения, низкая температура, гипоксия, гиподинамия, пожилой возраст, избыточное потребление с пищей жиров и углеводов и т. д.), приводящие к повышенному эндогенному образованию АФК и интенсификации процессов ПОЛ, могут приводить к активации перекисных и свободнорадикальных процессов. К сожалению, активность имеющихся в организме антиоксидантов нередко оказывается недостаточной для нейтрализации образующихся избыточных количеств АФК. Имеются указания, что ключевые ферменты антиоксидантной защиты, находятся под контролем более 50 полиморфных вариантов генов. Из-за генетического разнообразия человеческой популяции большинство людей заметно различаются друг от друга индивидуальными реакциями на воздействие факторов и агентов, потенциальных индукторов окислительного стресса. Вследствие этого в одинаковых условиях у отдельных индивидуумов активность имеющихся в организме антиоксидантов нередко оказывается недостаточной для нейтрализации образующихся в избыточных количествах свободных радикалов. Усиление в условиях окислительного стресса свободнорадикальных процессов и ПОЛ, разбалансировка механизмов регуляции оксидантно/антиоксидантной системы гомеостаза сопровождается нарушением структуры мембран и функций различных клеток. Окислительный стресс и неадекватность работы механизмов антиоксидантной защиты (количество и активность ферментных и неферментных антиоксидантов и антиоксидантных систем симбионтной микрофлоры.) играют важную роль в патогенезе сердечно - сосудистых, бронхолегочных, онкологических, воспалительных, инфекционных заболеваний, СД, синдрома хронической усталости, МС, других массовых патологических состояний, преждевременного старения. Для уменьшения риска возникновения подобных заболеваний и уменьшения их клинического проявления необходимо употреблять достаточное количество пищевых продуктов, богатых антиоксидантами, а при необходимости дополнительно вводить в организм антиоксиданты в виде БАД или ФПП. В свете последних данных о роли симбионтной микробиоты в функционировании

оксидантной/ антиоксидантной системы большое значение приобретает своевременная коррекция микрoэкологических нарушений в организме человека. В настоящее время на российском рынке присутствует достаточно большое количество пищевых продуктов и добавок к пище, обогащенных разнообразными по химическому составу и механизму действия функциональными ингредиентами с антиоксидантной активностью. Разумное, грамотное каждодневное их использование позволяет существенно снизить риск возникновения заболеваний, обусловленных неблагоприятным действием на организм человека свободных радикалов [78; 97; 130; 219; 237].

Вторичные (дополнительные) системы регуляции

В процессе возникновения и эволюции эукариотических клеток и их симбиотических ассоциаций с микробными сообществами (микробиоценозами) возникали и совершенствовались более сложные вторичные механизмы регуляции гомеостаза живых существ (иммунная, эндокринная, нервная) [3; 70; 97; 236; 240; 304]. Для защиты от чужеродных организмов и веществ, несущих на себе признаки работы чужеродных генов (вирусы, бактерии, простейшие, пищевые белки, аутоантигены, антигены новообразований, другие антигены растительного, животного микробного происхождения), вначале возникли разнообразные неспецифические (непроницаемость покровов, фагоцитоз, комплемент, интерферон, лимфокины, бактерицидные субстанции тканей, гидролитические ферменты, лизоцим, пропердин и другие), а в последующем и специфические (гуморальные и клеточные) иммунные механизмы регуляции гомеостаза. У высших организмов в процессе дифференциации и специализации возникли особые центральные (вилочковая железа, сумка Фабрициуса у птиц или пейеровы бляшки у животных и человека, костный мозг) и периферические органы (лимфатические узлы, селезенка, кровь) иммунной системы, ответственные за иммунную регуляцию макроорганизма, распознавание им «своего» и «чужого».

В последующем с еще большим усложнением живых существ для обеспечения подлинной интеграции клеток, тканей и органов в единый организм, его адекватной приспособляемости к различным изменениям внутренней и внешней среды возникла еще более сложная эндокринная (гуморальная) система регуляции, которая в дальнейшем дополнилась высоко специализированной нервной системой. Эндокринная регуляция и адаптация макроорганизма к постоянно меняющимся условиям среды осуществляется за счет специальных веществ (гормонов, гормоноподобных и биологически активных веществ, гормонов местного действия, кининов, простагландинов, различных метаболитов и т.д.), поступающих в кровь, лимфу из эндокринной системы (железы внутренней секреции - гипофиз, шишковидная железа, вилочковая железа, надпочечники,

паращитовидные железы, поджелудочная железа, половые железы, другие органы и ткани – почки, желудочно-кишечный тракт, сердце, гипоталамическая зона головного мозга, жировая ткань). По химической структуре медиаторы эндокринной (гуморальной) системы регуляции высших организмов чрезвычайно разнообразны. Это могут быть производные:

- аминокислот (тироксин, трийодтирозин, дофамин, адреналин, норадреналин – результат трансформации тирозина, мелатонин, серотонин – триптофана, гистамин – гистидина);
- белков (инсулин, соматотропин, пролактин, кальцитонин, паратгормон), гликопротеидов (тиреотропин, фоллитропин, лютропин), полипептидов (глюкагон, кортикотропин, вазопрессин, меланотропин, окситоцин),
- стероидных соединений (альдостерон, кортикостерон, кортизол, андрогены, эстрогены, прогестерон), жирных кислот (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны, лейкотриены).

Для всех перечисленных соединений характерным является строгий тропизм физиологического эффекта, способность оказывать его в чрезвычайно низких дозах на клетки – мишени, располагающиеся, как правило, далеко от места образования. Многие из этих регуляторов (например, стероидные гормоны или биологически активные амины) не обладают видовой специфичностью и способны оказывать эффект на различные животные и человека. Гуморальная регуляция может осуществляться при взаимодействии соответствующих гормонов и биологически активных веществ как с рецепторами на поверхности клеток мишеней, так и после их проникновения внутрь клетки. У человека гуморальной регуляции подвергаются такие функции как: рост, развитие и дифференциация различных органов и тканей, прежде всего связанных с физическим, умственным и половым развитием, адаптация к различным факторам внутренней и внешней среды и связанное с этим поддержание гомеостаза.

Наиболее молодой в филогенетическом отношении регуляторной системой живых эукариотических животных организмов является высоко специализированная нервная система, которая осуществляет свои функции с помощью нервных проводников, передающих нервные импульсы. Нервная система выполняет высшую регуляцию всех процессов в живом организме, функционально объединяет все органы и ткани в единое целое, обеспечивая его связь и адаптацию со средой обитания. Нервная система делится на центральную, состоящую из нейронов, расположенных в головном и спинном мозге, и периферическую, образованную нейронами, располагающимися за пределами центральной нервной системы. Центральная нервная система человека включает в себя

около 50 млрд. различных нервных клеток (нейронов), структура и функции которых приспособлены к передаче и обработке информации. Умственная деятельность и поведенческие реакции также связаны с центральной нервной системой. Нейроны состоят из тела, в котором расположены ядро, рибосомы и другие органеллы и в которых синтезируются медиаторы и клеточные белки, и длинных нитевидных (от нескольких миллиметров до нескольких метров) отростков, называемых аксонами. Функция последних заключается в проведении нервных импульсов к различным нервным, мышечным и секреторным клеткам. Аксоны перед соприкосновением с разнообразными клетками разветвляются и образуют кисточку из конечных ветвей (терминаль). Именно благодаря контакту (синапсу) каждого терминаля с соответствующими клетками в результате поступления нервного импульса секретруется небольшое количество нейромедиатора, который и осуществляет передачу информации от клетки в клетку.

Нейроны делят на:

- чувствительные (сенсорные), по которым информация от рецепторов переходит в центральную нервную систему;
- эффекторные, которые проводят импульсы в обратную сторону от центральной нервной системы к эффекторам (скелетным мышцам, гладким мышцам и железам);
- вставочные, которые образуют структуры, в которых происходит анализ поступающей сенсорной информации, сохранение ее в памяти и формирование соответствующих команд. Вставочные нейроны сгруппированы в виде сотен различных скоплений (ядер), содержащих тысячи нейронов, которые и обеспечивают интеграцию всех функций клеток и тканей организма.

Самая сложная организация наблюдается в коре головного мозга, наиболее молодой в филогенетическом отношении отдел мозга, отвечающий за совершенную организацию поведения высших животных и человека. К периферической нервной системе относятся все аксоны, идущие от черепно-мозговых, спинномозговых и вегетативных нервов, а также нейроны, расположенные в чувствительных и вегетативных ганглиях (скоплениях), вне головного и спинного мозга [3; 70].

Недостаток или избыток соответствующих пищевых субстратов, физиологически активных ингредиентов эндогенного, в том числе микробного, происхождения, их соотношение служит сигналом для работы вначале базовых, а затем иммунно-, нейроэндокринных механизмов регуляции гомеостаза человека и его адаптации к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Пищевые и эндогенные физиологически активные компоненты модулируют практически все жизненные процессы, происходящие в органах и тканях человека, через прямое или опосредованное

воздействие на клеточные рецепторы, процессы всасывания, накопления и выделения, продукцию микробных и клеточных регуляторных метаболитов и катализаторов обменных процессов, рост и развитие, физиологические функции и поведенческие реакции

Глава 2. Функциональное питание. Состояние и перспективы концепции

На протяжении практически всего существования человеческой цивилизации пища рассматривалась преимущественно как средство, предназначенное для удовлетворения чувства голода, аппетита и вкусовых потребностей. В последние десятилетия, ввиду роста числа хронических заболеваний и установления их причинной связи с несбалансированным питанием, к пищевым продуктам стали относиться и как к эффективному средству поддержания физического и психического здоровья и снижения риска многих болезней. Действительно эпидемиологическими наблюдениями было показано, что у жителей стран, принявших так называемый западноевропейский образ жизни, частота ССЗ возрасла в 8-12 раз, а частота эндокринных нарушений - в 5 раз по сравнению с теми, кто сохранил старый уклад. Среди этнических групп населения, продолжающих сохранять традиционный для них образ жизни, практически отсутствуют аутоиммунные и аллергические заболевания, значительно реже отмечаются СД, мочекаменная и желчнокаменная болезни, ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и другие «болезни цивилизации».

Пионером, предложившим рассматривать продукты питания и отдельные их компоненты в качестве фармацевтических препаратов, был дважды лауреат Нобелевской премии Лайнус Полинг. Именно он в 60-80-х гг. XX века обосновал теорию и практику «ортомолекулярной медицины», согласно которой соматические и психическое заболевания могут быть излечены не с помощью лекарственных средств, а путем тщательного отбора и применения оптимальных количеств определенных пищевых веществ (например, витаминов) или веществ эндогенного происхождения (например, инсулина). В нашей стране в эти же годы активным пропагандистом фармакологических эффектов пищевых продуктов стал директор Института питания академик А.А. Покровский.

Авторитетное мнение Л. Полинга, других ведущих исследователей, нутрициологов и клиницистов стимулировало во всем мире поиск и идентификацию тех пищевых продуктов и специфических компонентов пищи, которые благотворно влияют на организм человека. В результате к началу 1980-х гг. было разработано и выведено на мировой рынок огромное количество биологически активных добавок (БАД), содержащих разнообразные физиологически активные пищевые вещества или их группы. Только на российском рынке в настоящее время присутствует 6-8 тыс. БАД, из которых немногим более 4 тысяч имеют государственную регистрацию.

Однако чем больших успехов достигало человечество в создании и производстве БАД, тем больше оно стремилось к потреблению натуральных продуктов или, по крайней мере, продуктов, напоминающих натуральные по органолептическим свойствам. И подобно тому, как 20-30 лет назад многие фармацевтические фирмы и пищевые компании мира приступили к производству БАД, в середине 1990-х гг. они начали специализироваться на крупнотоннажном производстве физиологически активных ингредиентов для обеспечения ими всевозрастающего числа собственных и других пищевых предприятий, увеличивающих выпуск традиционных пищевых продуктов с дополнительными функциональными характеристиками (функциональных продуктов питания - ФПП).

Концепция «Функциональное питание»

Концепция «Функциональное питание» как самостоятельное научно-прикладное направление в области здорового питания оформилась к началу 1990-х гг. В это же время сложилась и соответствующая терминология [106; 246]. Сегодня под ФПП понимают такие продукты питания, которые предназначены для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения с целью снижения риска заболеваний, связанных с питанием, сохранения и улучшения здоровья за счет наличия в их составе физиологически функциональных пищевых ингредиентов. Функциональный пищевой ингредиент- это вещество или комплекс веществ животного, растительного, микробного, минерального происхождения или идентичные натуральным, а также живые микроорганизмы, входящие в состав ФПП, обладающие способностью оказывать благоприятный эффект на одну или несколько физиологических функций, процессы обмена веществ в организме человека при употреблении в количествах, составляющих от 10% до 50% от суточной физиологической потребности [168; 229]. По мнению зарубежных авторов [482] в категорию ФПП следует включать:

- натуральные продукты питания, естественно содержащие требуемое количество функционального ингредиента или группы таких ингредиентов;
- натуральные продукты, дополнительно обогащенные каким-либо функциональным ингредиентом или их группой;
- натуральные продукты, из которых удален компонент, препятствующий проявлению физиологической активности присутствующих в них ингредиентов;
- натуральные продукты, в которых исходные потенциально активные ингредиенты модифицированы таким образом, что они начинают проявлять свою физиологическую активность или эта активность усиливается;

- натуральные пищевые продукты, в которых в результате тех или иных модификаций усвояемость входящих в них активных ингредиентов увеличивается;

- натуральные или искусственные продукты, которые в результате применения комбинации вышеуказанных технологических приемов приобретают способность сохранять и улучшать физическое и психическое здоровье человека и/или снижать риск заболеваний.

ФПП и БАД принципиально различаются лишь формой, в которой недостающие человеку функциональные ингредиенты доставляются в организм. Если доставка происходит в форме, схожей с лекарственными формами для перорального применения (таблетками, капсулами, порошками и т. д.), то это БАД. Если же функциональный ингредиент поступает в организм в форме традиционного питательного вещества, то речь идет о ФПП. Кроме того, концентрация действующего вещества в БАД может значительно (иногда в десятки раз) превышать физиологические потребности, поэтому БАД обычно назначаются курсами и принимают в течение определенного времени. Концентрации функциональных ингредиентов, присутствующих в ФПП и оказывающих регулирующие действие на функции и реакции человека, близки к оптимальным, физиологическим, и поэтому такие продукты могут приниматься неопределенно долго.

Пищевой продукт может быть отнесен к разряду ФПП, если содержание в нем биоусвояемого функционального ингредиента находится в пределах 10-50% средней суточной потребности. Следует иметь в виду, что ограничение количества функционального ингредиента в ФПП обусловлено тем, что подобные продукты предназначены для постоянного использования в составе обычных рационов, которые могут включать и другие пищевые продукты с тем или иным количеством и спектром потенциальных функциональных ингредиентов. Суммарное количество функциональных нутриентов, поступающих в организм и усваивающихся в пищеварительном тракте, не должно превышать суточной физиологической потребности в них здорового человека. Иначе могут возникать нежелательные побочные эффекты [70; 106; 229; 238; 245].

Согласно рекомендациям Научной концепции функционального питания в Европе (Scientific Concepts of Functional Food in Europe), разработанной в 1995-1998гг [283; 532], продукты питания лишь в том случае могут быть отнесены к функциональным, если имеется возможность доказать их позитивный эффект на ту или иную ключевую функцию человека (помимо традиционных питательных эффектов) и получить веские объективные доказательства наличия этого эффекта. При этом необходимо выбирать наиболее информативные показатели, по которым оцениваются эффекты ФПП (табл. 10).

Таблица 10. Ключевые функции и некоторые состояния организма человека, позитивное воздействие на которые позволяет относить продукты питания к категории ФПП [70; 229]

- Рост, развитие и дифференциация
(адаптивные изменения в организме матери во время беременности и лактации; рост и развитие плода; рост и развитие ребенка в период новорожденности и детства)
- Антиоксидантная система
(стабильность структуры и функций ДНК, белков, липопротеидов, полиненасыщенных жирных кислот, клеточных мембран)
- Сердечно - сосудистая система
(гомеостаз липопротеидов; целостность эндотелия и артериол; показатели факторов, участвующих в коагуляции и фибринолизе; уровень гомоцистеина в плазме крови; артериальное давление)
- Сахарный диабет и ожирение
(вес тела, состав и распределение жировой ткани; энергетический баланс; уровни глюкозы, инсулина и триацилглицеридов в сыворотке крови; адаптация к физическим нагрузкам)
- Костная ткань
(плотность костной ткани, кинетика ионов кальция, фосфора, магния)
- Желудочно - кишечный тракт (ЖКТ)
(количество и консистенция фекалий, частота стула, время транзита пищи по ЖКТ; состав и количество газов в выдыхаемом воздухе; уровни гастроинтестинальных гормонов (например, холецистокинина)
- Нормальная микрофлора
(количество и состав микроорганизмов в фекалиях, состояние биопленки; гистохимические, морфологические исследования содержимого пищеварительного тракта, биотипирование выделяемых микроорганизмов, состав микробных метаболитов; нагрузочные пробы с индикаторными микроорганизмами и химическими субстанциями; исследование микроорганизм-ассоциированных характеристик - МАС).
- Иммунная система
(состояние лимфоидной ткани ЖКТ, активность фагоцитоза; содержание эндотоксина в сыворотке крови; количество иммуноглобулинов различных классов, T- и B – лимфоцитов, интерлейкинов и медиаторов иммунного ответа и воспаления, ответ на вакцинацию)
- Поведенческие реакции и психическое здоровье
(аппетит, чувство сытости, когнитивные функции; настроение и жизнестойкость; способность справляться со стрессом)

Примечание: в скобках приведены некоторые биомаркеры, исследование которых позволяет объективно оценивать эффекты БАД или ФПП на соответствующую функцию или состояние человека

Главными критериями, позволяющими относить существующие и создаваемые вновь продукты питания к ФПП, являются улучшение физического и психического здоровья и предотвращение или уменьшение частоты заболеваний. В соответствии, например, с рекомендациями Министерства здравоохранения Китая ФПП маркируются специальным логотипом небесно - голубого цвета и используются с целью:

- регуляции иммунитета;
- коррекции липидного и углеводного обмена;
- нормализации артериального давления;

- предупреждения сенильного синдрома;
- улучшения сна, памяти, роста, развития, сексуальной активности;
- коррекции функций пищеварительного тракта;
- стимуляции лактации;
- коррекции зрения;
- снятия утомляемости;
- похудания;
- улучшения обеспечения организма кислородом;
- предотвращения и улучшения анемических состояний, связанных с недостатком нутриентов;
- защиты печени от химических повреждений;
- защиты от радиации и мутагенных воздействий;
- повышения противоопухолевой защиты;
- усиления выведения свинца;
- кальцификации костной ткани.

Схожие рекомендации даются и Министерством здравоохранения Японии [269; 558], на рынке которой в настоящее время присутствуют несколько сотен традиционных продуктов, обогащенных разнообразными функциональными ингредиентами. Новым направлением в этой стране является разработка функциональных продуктов для снижения проявлений сенсорных нарушений человека.

Механизм действия и состав ФПП

Согласно последним данным, для полного удовлетворения жизненных потребностей пища человека должна содержать свыше 20 тысяч различных компонентов растительного, животного и микробного происхождения, из которых, например, более, чем 500 растительных компонентов уже идентифицированы, как способные влиять на развитие опухолевых процессов в организме [238; 241; 439]. К сожалению, в настоящее время человек с обычной смешанной диетой не получает и половины необходимых, прежде всего минорных нутриентов.

Регулирующее действие компонентов пищи может быть реализовано на различных уровнях [229; 361]:

- молекулярном (репликация генов, синтез РНК, трансляция генетической информации);
- клеточном (синтез энергии и белка в митохондриях и рибосомах, транспорт и метаболизм субстратов, промежуточных и конечных продуктов на поверхности клеток и мембранах);

-внутриклеточном (цитоплазма, в которой функционируют ядро, органоиды и включения);

- околклеточном (межклеточный матрикс, в котором локализованы капилляры, нервные окончания, проходят транспортные межклеточные пути, осуществляются многие метаболические реакции и информационный межклеточный обмен);

-на уровнях отдельных тканей, органов и организма в целом.

При этом, регуляция экспрессии генов, например, может осуществляться нутриентами с функциональной активностью (ЖК, ионы железа или селена), различными фитосубстанциями пищи, метаболитами компонентов пищи (эйкозаноиды, ретиновая кислота), субстанциями, образующимися в пищевых продуктах при их изготовлении (гетероциклические амины формирующиеся при нагревании мясопродуктов), конечными продуктами микробной метаболизации пищевых ингредиентов (ЛЖК) или их комплексами друг с другом или с различными гормонами (например, ЖК с гормонами щитовидной железы) [361].

Изменения электропроводимости, плотности, вязкости, структуры, кислотности, окислительно-восстановительного потенциала, химического состава внутриклеточной и внеклеточной жидкостей, обусловленные дефицитом или избытком тех или иных пищевых ингредиентов, накоплением конечных или промежуточных продуктов их метаболизма, воздействием на организм фармпрепаратов, экзогенных токсикантов и гомотоксинов, могут сопровождаться нарушением биохимических, поведенческих реакций, физиологических функций и как следствие приводить к болезням или неэффективности терапии [229; 238; 245]. Не вызывает сомнения, что между конкретными пищевыми субстанциями и молекулярно-генетическими и метаболическими детерминантами, определяющими нормальное протекание метаболизма в клетках, их дифференциацию и апоптоз, определенные физиологические функции организма и, в конечном счете, здоровье человека, существует огромное количество разнообразных взаимосвязей. Знание этих взаимоотношений, в том числе на молекулярном и генетическом уровнях, обеспечивает научную базу для обоснованных рекомендаций по использованию соответствующих нутриентов для сохранения и укрепления физического и психического здоровья и снижения риска заболеваний [439].

Первоначально основными категориями физиологически активных ингредиентов, предложенными японскими исследователями для производства ФПП, были молочнокислые бактерии и бифидобактерии, олигосахариды, пищевые волокна и ω -3 жирные кислоты [246; 551]. В последующем этот перечень значительно расширился и к

началу XXI-го века включал уже 15 категорий [229; 241] (табл.11). При этом среднегодовой прирост рынка пищевых ингредиентов составляет 5-10% [148].

Таблица 11. Основные категории функциональных нутриентов-пищевые волокна;

- изопреноиды;
- витамины;
- олигосахариды, сахароспирты;
- молочнокислые бактерии;
- фосфолипиды, холины;
- аминокислоты, пептиды, протеины, нуклеиновые кислоты;
- макро- и микробиоэлементы;
- гликозиды;
- полиненасыщенные жирные кислоты и другие антиоксиданты;
- спирты;
- цитамины;
- органические кислоты;
- растительные ферменты, другие фитосоединения;
- лектины. В настоящее время в состав ФПП уже включают более сотни

физиологически активных ингредиентов. Они широко используются для обогащения традиционных продуктов (молочных, хлебо-булочных, напитков, сухих завтраков, растительных масел и т.д.) с целью придания им функциональных свойств: например, кальций, витамин *D* и *K*, изофлавоны - для поддержания хорошего состояния костной ткани; витамины *B*₆, *B*₁₂, *A*, *C*, *E*, фолиевая кислота, каротиноиды, линолевая, линоленовая кислоты, ω-3 жирные кислоты, фитостеролы, фитостанолы, хитозан, пектины - для снижения риска развития ССЗ; витамины *A*, *C*, *E*, цинк, железо, магний, аминокислоты, *L*-карнитин, креатин, цистеин - содержащие пептиды - для поддержания хорошей физической и спортивной формы; различные пребиотики и пробиотики – для усиления общей резистентности организма и сохранения нормальных функций пищеварительного тракта и так далее [70; 229; 494].

Наряду с достаточно хорошо известными физиологически активными субстанциями (молочнокислые бактерии, витамины, минералы, ненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна), в состав БАД и ФПП все чаще начинают включать и другие относительно недавно идентифицированные микро- и макронутриенты, проявляющие позитивные эффекты на организм человека (пробиотики, пребиотики, лектины, биофлавоноиды и другие различного состава и происхождения). Для некоторых БАД и ФПП на основе известных функциональных ингредиентов разрабатывают приемы, повышающие их лечебно-профилактическую эффективность.

Пробиотики

Уже указывалось, что симбиотическая микрофлора принимает активное участие в поддержании здоровья человека и снижении риска многих заболеваний. Постоянное воздействие на человека различных стрессовых факторов ведет к нарушению симбиотической микроэкологической системы, что сопровождается разнообразными экологическими, социальными и другими неблагоприятными последствиями. С учетом того, что частота распространения микроэкологического дисбаланса в популяции россиян превышает 90% и имеет тенденцию к увеличению, становится понятным то значение, которое придают приостановлению дальнейшего разрушения микробной экологии жителей нашей страны.

В настоящее время нашли практическую реализацию многие приемы коррекции микробной экологии человека (табл. 12) [224; 232; 241; 477; 491; 495].

Таблица 12. Приемы, используемые для формирования, сохранения и коррекции микробиоты человека

- Пробиотики, включая аутопробиотики
- Пребиотики
- Синбиотики и Метабиотики
- Метаболиты симбиотических микроорганизмов
- Структурные компоненты клеток симбиотических бактерий
- Микроэкологическая инженерия

Наиболее широко в профилактической и восстановительной медицине используют специально подобранные пробиотические микроорганизмы (преимущественно представители нормальной микробиоты пищеварительного тракта) в виде пробиотических лекарственных препаратов, БАД и ФПП [224; 232; 241; 477; 491; 495]. Первым ПФФ, целенаправленно разработанным для сохранения и восстановления здоровья стал кисломолочный продукт, содержащий лактобациллы и вышедший на рынок Японии в 1955 году под лозунгом «Хорошая микрофлора кишечника обеспечивает здоровый организм». Пробиотические продукты, содержащие определенные штаммы молочнокислых и бифидобактерий, занимают ведущее место на рынке ФПП в Японии, Южной Корее, во многих европейских странах и России. Массовое и регулярное их использование позволяет поддерживать и восстанавливать микробиоценозы человека, прежде всего микрофлору ЖКТ, снижать риск многих заболеваний [232; 241; 324; 404; 477; 491].

К сожалению, позитивный эффект пробиотиков даже при длительном применении нередко носит транзитный характер, а порой, к сожалению, и полностью отсутствует

[154; 241]. Одной из главных причин неэффективности пробиотиков, как полагают, является чужеродность для человека входящих в их состав микроорганизмов. С целью повышения эффективности пробиотикотерапии недавно обоснован принципиально новый подход к селекции пробиотических штаммов и лечебно-профилактическому их назначению.

Предлагается при выборе пробиотиков перед их назначением предварительно исследовать *in vitro* характер взаимоотношений (биосовместимость) входящих в них пробиотических штаммов микроорганизмов с индигенными лактобациллами будущего реципиента.

Разработан простой прием определения биосовместимости резидентных и пробиотических лактобацилл *in vitro*, позволяющий с минимальными временными и экономическими затратами осуществлять подбор пробиотических средств и продуктов питания для индивидуализации бактериотерапии и бактериопрофилактики [55; 232].

Микробная экология каждого человека представляет собой чрезвычайно сложную по составу экосистему, на формирование которой потребовались многие миллионы лет эволюции. Чрезвычайно трудно, а практически невозможно, разработать адекватные пробиотики для каждого индивидуума для поддержания нормальной микрофлоры на оптимальном уровне путем механического объединения отдельных живых культур микроорганизмов. Кроме того, как уже подчеркивалось, пробиотические бактерии даже человеческого происхождения биологически несовместимы как с представителями чужеродной микрофлоры, так и организмом хозяина, которому они предназначены и вскоре после прекращения их назначения, пробиотические микроорганизмы быстро элиминируются из организма. Все это послужило основанием разработки концепции «аутопробиотики», которые готовят на основе аутоштаммов и аутоассоциаций симбиотических микроорганизмов конкретного человека. В качестве источников подобных культур и их комплексов могут выступать криобанки нормальных микробиоценозов человека, в которых биологический материал (например, содержимое толстой кишки) сохраняется бесконечно долго в жидком азоте. В такие криобанки следует помещать микробиоценозы здоровых детей, женщин детородного возраста, беременных, лиц, которым предстоит работать в экстремальных условиях (летчики, моряки, водители, журналисты, бизнесмены, работники предприятий атомной, химической промышленности и т.д.). При возникновении микрoэкологических нарушений в результате приема антибиотиков, других медикаментозных средств, или после радиотерапии, воздействия иных физических, химических, биологических стрессовых агентов, из сохраняемого биоматериала выделяют аутоштаммы. Эти культуры микроорганизмов затем используют для получения простых и сложных аутопробиотиков и ФПП. В последующем эти пробиотики используют для направленного создания или восстановления микробной экологии [232; 239; 505].

В последние годы активно обсуждается возможность создания генно-инженерных пробиотических штаммов с направленными положительными эффектами на различные функции и системы организма человека [477]. С другой стороны, все громче звучит голос тех исследователей, которые с учетом возможных негативных экологических и клинических последствий, категорически выступают против применения генно-модифицированных пробиотических бактерий [321].

Пребиотики

Согласно современным представлениям в естественных условиях обитания нет ни одного метаболического процесса, ни одной функции живых организмов, которые бы осуществлялись без прямого или опосредованного участия в них симбиотических микроорганизмов. В связи с этим, становится понятным, почему некоторые специалисты в области здорового питания рекомендуют создавать пищевые рационы, которые на 70% состоят из компонентов, способных достигать толстую кишку в неизменном состоянии и оказывать благотворное действие на представителей нормальной микрофлоры. [232; 241; 284; 495; 481]. Такие продукты питания иногда называют пищей для толстой кишки. [285]. В их состав во все больших масштабах включают олигосахариды, сахароспирты и другие вещества (табл. 13), объединенные общим названием «пребиотики».

Таблица 13. Основные виды пребиотических соединений

Группа	Ростстимулирующее вещество
Моносахариды, спирты	Ксилит, мелибиоза, ксилобиоза, раффиноза, сорбит и др.
Олигосахариды	Лактулоза, лацитол, соевый олигосахарид, латитололигосахарид, фруктоолигосахарид, галактоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, диксилоолигосахарид и др.
Полисахариды	Пектины, пуллулан, декстрин, инулин, хитозан, β-глюканы и др.
Ферменты	β-микробные галактозидазы, протеазы сахаромисетов и др.
Пептиды	Соевые, молочные и др.
Аминокислоты	Валин, аргинин, глутаминовая кислота и др.
Антиоксиданты	Витамины А, С, Е, α-, β-каротины, другие каротиноиды, глутатион, Q ₁₀ , соли селена и др.
Ненасыщенные жирные кислоты	Эйкозопентаеновая кислота и др.
Органические кислоты	Пропионовая, уксусная, лимонная и др.
Растительные и микробные экстракты	Морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.
Другие	Лецитин, парааминометилбензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, глюконовая кислота, крахмальная патока, лектины различного происхождения и др.

Их включение в пищевой рацион улучшает функции и метаболические реакции, связанные с деятельностью симбиотической микрофлоры. Среди пребиотиков наиболее популярными являются в настоящее время поли- и олигофруктаны, соевые олигосахариды, галактоолигосахариды, выделяемые из природных источников или получаемые биотехнологическим или синтетическим методами. Предполагается, что к 2010 году мировое производство подобных пребиотиков достигнет нескольких сотен тысяч тонн. Они производятся и реализуются как отдельные продукты, в виде обогащающих добавок к разнообразным продуктам питания, а также в комбинации с пробиотическими микроорганизмами (синбиотики) [70; 232; 241; 293; 481].

Флавоноиды

В последние годы все более широко в состав БАД и ФПП включают такие ранее мало изученные функциональные ингредиенты, как гликозиды (сапонины; биофлавоноиды - простые фенолы, кумарины, хромоны, лигнаны, флавоноиды, изофлавоноиды, флаваноны, флавоны, флаванолы, индолы, катехины и др.), цитаминны; лектины, растительные ферменты (бромелайн, папаин) и т.д. [70]. Сегодня известно более 5000 различных биофлавоноидов. Они не синтезируются в организме человека и в естественных условиях поступают в него с растительными продуктами. Наиболее известными из них являются рутин, кверцетин, гесперидин, пикногенол, генистеин, лютеолин, амигенин. По разнообразию обнаруженных физиологических эффектов на организм человека биофлавоноиды в настоящее время занимают одно из первых мест [160; 330]. Поступая в организм в физиологических концентрациях, они, в зависимости от происхождения и химической структуры, проявляют антиаллергенное, противовоспалительное, антитромботическое, мягкое кардиотоническое, антимикробное действие, поддерживают тонус капилляров, способствуют желчеобразованию, оказывают успокаивающее, стимулирующее, общеукрепляющее, спазмолитическое действие; проявляют антиоксидантные свойства, повышают устойчивость к инфекционным заболеваниям, снижают риск ССЗ, являются адаптогенами [160; 22; 330].

Лектины

Малоизученными, но весьма перспективными в плане использования в качестве биологически компонентов БАД и ФПП, являются лектины микробного, растительного и животного происхождения. Они представляют собой ди/олигомерные гликопротеиды неиммуноглобулиновой природы с молекулярной массой от 10000 до 300000 дальтон, специфично связывающие углеводы. Углеводная специфичность лектинов имеет широкий диапазон - от способности этих белков специфически связываться с простыми моно- и дисахаридами до специфического взаимодействия с олигосахарид/гликопептидами и

более протяженными гликоконъюгатами. Лектины в зависимости от химической структуры и происхождения проявляют гемагглютинирующие, митогенные, трансформирующие эффекты, ингибируют или стабилизируют активность практически всех групп ферментов, изменяют транспортные функции мембран любых клеток, связываются с клеточными рецепторами для различных биополимеров, включая гормоны (например, проявляют инсулиноподобное действие). В большинстве случаев лектины ингибируют активность ферментов по механизму неконкурентного типа; в отличие от действия классических ингибиторов полного подавления активности ферментов не наблюдается. Обычно в основе ингибирования лежит механизм связывания лектинов с углеводной частью фермента, что приводит к ухудшению сродства субстрата с каталитическим центром соответствующего энзима. Ингибирование фермента возрастает в случае сродства лектина к углеводсодержащему субстрату фермента. Лектины являются обязательным участником процессов межклеточного информационного обеспечения, проявляют противовирусное, антиканцерогенное, пребиотическое действие, способны выступать как адаптогены, повышая синтез белка и гликогена, усиливая метаболизм жирных кислот. Лектины регулируют метаболические реакции, как на мембранном уровне, так и в околкеклеточном пространстве. Показано участие лектинов в биосинтезе гликопротеидов в аппарате Гольджи, в прикреплении рибосом к эндоплазматическому ретикулуму, в системе транспорта и секреции гликоконъюгантов, в доставке различного материала в цитоплазму клеток и в лизосомы и т.д. Высокая биогенная активность растений-адаптогенов также может быть обусловлена присутствием в тканях растений лектинов. Из-за широкого разнообразия поступающих в организм с пищей лектинов создается возможность взаимодействия отдельных из них практически с любыми поверхностными углеводными последовательностями природных гликоконъюгатов, что позволяет рассматривать лектины как структуры, способные модифицировать функции практически всех присутствующих в организме физиологически активных гликопептидов. Хотя в настоящее время выделено и химически охарактеризовано более 1500 различных лектинов, физиологическая значимость пищевых лектинов, пока изучена недостаточно. Между тем, детализация механизмов их специфического вмешательства в работу отдельных клеток, во взаимодействие клеток на уровне популяций однотипных клеточных линий и в целостном организме, откроет широкие перспективы как в понимании их роли в развитии метаболических нарушений при тех или иных патологических состояниях, так и в их использовании при производстве ФПП специального назначения (самостоятельно и в комбинации с другими известными и новыми функциональными пищевыми ингредиентами). Особо следует обратить внимание на взаимодействие поступающих с

пищей лектинов со стероидными гликозидами, гликопептидами, нуклеогликозидами животных и человека [102; 229; 244; 405; 471].

Другие функциональные ингредиенты БАД и ФПП

Все чаще на российском рынке появляются БАДы, а в перспективе, возможно появятся и ФПП, в состав которых входят сбалансированные природные нуклеопротеиновые комплексы направленного (органотропного и тканевого) действия, животного происхождения, известные под названием цитамины. В их составе присутствуют ядерные белки и пептиды (гистоны, кейлоны), фрагменты РНК и ДНК, различные ионы (*Mg, Fe, P, K, Na, Cu, Mn, Co, Mo*), витамины (*B₁, B₂, PP, A, E*) в биологической форме. Эффект цитаминов при оральном поступлении в организм человека проявляется на уровне транспортировки питательных веществ через клеточные мембраны, выведения продуктов внутриклеточного обмена, тканевых и органных метаболических реакций. Цитамины выступают в качестве биорегуляторов мозга, сердца, печени и других тканей и органов [139]. Не исключено, что детализация химического состава цитаминов позволит обнаружить в них лектины, за счет которых и проявляются регуляторные эффекты этих природных нуклеопротеиновых комплексов.

Экономические и организационные аспекты производства и применения ФПП

В 2004 году в России изданы Методические рекомендации, в которых приведены утвержденные Главным санитарным врачом РФ рекомендуемые величины адекватного потребления пищевых и биологически активных веществ (витамины, макро- и микроэлементы, антиоксиданты, биофлавоноиды, индолы, органические кислоты, полисахариды и другие) - всего более 200 наименований [132].

О перспективности БАД и ФПП, как средств сохранения здоровья и снижения риска возникновения заболеваний, свидетельствует тот факт, что в Германии ежегодный прирост продаж этой категории продуктов питания начиная с 1995 года составляет 17-20% и в ближайшее время по прогнозам достигнет 7 млрд. \$ США. Рост японского рынка схожих продуктов питания в последние годы составлял примерно 8% в год. В 1995 г. объем рынка ФПП составлял 4,5 млрд. \$. В настоящее время он приближается к 7 млрд. \$. В 1995 г. объем продаж этой категории продуктов в США составлял 8 млрд. \$; в 1999 году он достиг 31 млрд. \$; в 2003 году выручка от продажи населению ФПП приблизилась к 44,1 млрд. \$. Предполагается, что к 2008 году объем продаж ФПП достигнет 68 млрд. \$. Рынок ФПП для снижения риска ССЗ в США в 2001 году оценивался в 2,6 млрд. \$ [149; 369]. 40% североамериканцев и почти 32% западноевропейцев вместо традиционных лекарственных препаратов в настоящее время по медицинским показаниям и для укрепления здоровья используют БАД и ФПП [70]. В 2003 году европейский рынок

только ФПП (без БАД) оценивался в 3,3 млрд. \$, из которых 65% приходилось на молочные продукты функционального назначения, 9% - на хлебобулочные изделия, 23% - на различные пасты, мягкие сыры, джемы и др., 3% - на напитки, оказывающие позитивный эффект на здоровье человека (витаминизированные и лечебные продукты питания; продукты и напитки для спортсменов, пожилых людей, беременных и кормящих женщин; лиц, склонных к аллергическим реакциям; продукты с повышенным энергетическим потенциалом; детское питание и т.д.).

С учетом предложенных нами принципов регуляции роста, развития и функционирования живых организмов [236; 237], для поддержания здоровья и уменьшения риска заболеваний при разработке ФПП, в первую очередь, следует обращать внимание на содержание в них биодоступных оптимальных количеств физиологически активных ингредиентов, ответственных за правильную работу первичных (базовых) систем гомеостаза, связанных с водным, микроэлементным, микроэкологическим балансом, систему регуляции симбиоза прокариотических и эукариотических клеток и оксидантно/антиоксидантную систему.

Хотя в настоящее время ФПП составляют не более 5% всех известных пищевых продуктов, в ближайшие 15 лет их доля достигнет 30% всего продуктового рынка. При этом они на 35-50% вытеснят многие традиционные лекарственные препараты из арсенала средств сохранения здоровья, профилактической и восстановительной медицины. Если 15-20 лет назад ни одна из 250 самых крупных фармацевтических фирм мира не занималась БАДами и ФПП, то уже в 1993 году две трети компаний имели отделы подобного направления. Схожие тенденции наблюдаются и в крупнейших фирмах - производителях традиционных пищевых продуктов [70; 149; 229; 238; 241].

Участники Международного симпозиума «Functional Foods: Scientific and Global Perspectives», который состоялся 17-19 октября 2001 г в Париже, несмотря на определенные терминологические разногласия, единогласно поддержали мнение доктора Jonh Milner [439] о том, что ФПП обеспечивают «беспрецедентную возможность расширенного использования пищевых продуктов для улучшения здоровья, снижения риска заболеваний и повышения продуктивности». Однако реальное развитие концепции «Функциональное питание» возможно лишь при государственной поддержке этого направления, опережающего развития научных исследований в области нутрициологии и связанных с ней научных дисциплин, информации населения о преимуществах регулярного употребления индивидуально подобранных ФПП, наличия интереса, доверия и понимания широкими массами покупателей значимости ФПП для сохранения их здоровья и уменьшения риска заболеваний, технологических возможностей пищевой

промышленности по созданию продуктов с гарантированным содержанием биологически активных ингредиентов, лишенных побочных эффектов и сохраняющих все привлекательные для покупателя потребительские характеристики традиционных пищевых продуктов [70; 229; 241; 482; 532].

Только для решения научных задач, связанных с ФПП, в странах ЕЭС начиная с 1989 г. были разработаны и осуществлялись четыре программы с финансированием 2, 5, 12 и 51 млн *евро* соответственно. В рамках программы ЕЭС на 2002-2006 гг., посвященной вопросам обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов с объемом финансирования 685 млн *евро*, также предусмотрено выделение значительных сумм на научные разработки в области ФПП [426].

Обеспечение современного человека в необходимых количествах хорошей с санитарно-гигиенической и физиологической точек зрения водой, биодоступными макро- и микроэлементами, «полезными» микроорганизмами или соединениями, обеспечивающими необходимый их баланс и жизнедеятельность, а также нутриентами, оптимизирующими работу оксидантно/антиоксидантной системы человека, ликвидация белковой недостаточности, обеспечение безопасности пищи и повышение уровня знаний населения о здоровом питании - вот те первоочередные направления современной профилактической и восстановительной медицины, реализация которых позволит в XXI веке при минимальных экономических затратах за счет сбалансированного и правильно организованного питания создать реальные предпосылки увеличения продолжительности жизни россиян, длительного сохранения их физического и духовного здоровья, социального и нравственного удовлетворения, активной жизни у пожилых и рождения здорового поколения. [166; 203; 229].

Глава 3. Ожирение и функциональное питание

Ожирение – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в индустриально развитых и развивающихся странах, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, классификация ВОЗ 1998 г) и нарушением ее функциональной активности. Термин ожирение используют в тех случаях, когда избыток жировой массы на 15% превышает идеальный или на 10%- максимальный допустимый вес тела. Общепринято, что ожирение является следствием либо увеличения объема жировых клеток из-за повышенного накопления в них липидов, либо обусловлено усиленным образованием жировых клеток. [8; 52; 178].

Наиболее информативным и простым приемом оценки массы тела является определение индекса массы тела (ИМТ) - индекса Кеттле (ВОЗ, 1997), которое основано на знаниях роста (в м.) и массы тела (в кг.). ИМТ рассчитывают по формуле:
 $ИМТ = \text{Масса тела} / \text{Квадрат длины тела}$.

По величине этого показателя массу тела человека классифицируют следующим образом [129] :

Дефицит массы тела.....	менее 18.5 кг/кв.м
Нормальная масса тела –	18.5-24.9 кг/кв. м
Избыточная масса тела (предожирение)	25-29.9 кг/кв. м
Ожирение 1-ой степени -	30-34.9 кг/кв. м
Ожирение 2-ой степени -	35-39.9 кг/кв. м
Ожирение 3-ей степени -	более 40 кг/кв. м

Измерение окружности талии и бедер позволяет определить распределение жира в теле. На основании измерения этих частей тела удастся вычислить отношение окружности талии к окружности бедер (ОТБ). $ОТБ = \text{окружность талии (см.)} / \text{окружность бедер (см.)}$. Повышение ОТБ более 0.85 у женщин и 1.0 у мужчин связывают с нарушением метаболических процессов в организме [30].

Этиопатогенетически различают первичное ожирение, наблюдаемое у 90-95% всех, кто страдает избыточной массой тела, и вторичное. Первичное ожирение, в свою очередь, подразделяют на верхний (мужской) тип, когда жир накапливается в основном в области живота (брюшной области, на передней брюшной стенке) и выше (туловище, шея, лицо), и нижний (женский) тип, когда жир откладывается на бедрах и ягодицах. Вторичное ожирение, как правило, обусловлено поражениями гипофизарно-надпочечниковой зоны, травматическими повреждениями или опухолями в соответствующих отделах мозга, нейроинфекциями [52; 126; 129]. В данной главе вопросы, связанные с вторичным ожирением, рассматриваться не будут. Согласно предложению [52] выделяют также

стабильное ожирение, если колебания массы тела не превышает 2-3 кг в год, и прогрессирующее ожирение при увеличении массы тела на 5 кг в год и более.

Эпидемиология и последствия ожирения

По данным ВОЗ в 2003 год около 1,7 млрд. человек на планете имели лишний вес. Каждые 10 лет количество лиц, имеющих избыток веса, увеличивается на 10%. К концу 2025г эксперты прогнозируют двукратное увеличение числа лиц с признаками ожирения. [35; 38; 52; 129; 178; 273]. Наибольший процент людей с избыточной массой тела наблюдается в возрастной категории 45-54 года. Ожирение у женщин развивается более часто по сравнению с мужчинами. Однако абдоминальное ожирение с резким увеличением площади висцерального жира у мужчин обнаруживается чаще, чем у женщин.

Считается, что ожирение является преимущественно болезнью жителей больших городов. Однако в СССР и в Российской Федерации ожирением страдали и страдают, в первую очередь, жители деревень и сел.

Особенно широко первичное ожирение распространено среди населения индустриально-развитых стран: в Испании избыточный вес имеют более 50% населения, во Франции, Германии, Италии - более 25%, в Японии – около 16%. Вообще считается, что в настоящее время у каждого третьего жителя Европы имеется избыточный вес; каждый десятый европеец страдает ожирением [260]. США всегда занимали лидирующее положение по данной проблеме (в конце прошлого века более 34 миллионов страдали ожирением; на решение проблем, связанных с этой патологией, только в 1995 году в этой стране было израсходовано около 70 млрд. \$). В начале 21- го века уже 64% взрослого населения этой страны имели избыточный вес или ожирение. Ежегодно в США на долю избыточного веса и ожирения приходится до 300000 смертей. Проблема ожирения обходится США в 5,7% всех расходов на здравоохранение, в Великобритании - примерно в 10%. Увеличение ИМТ на одну единицу приводит к повышению затрат, связанных с медицинским обслуживанием, на 7% у женщин и на 16% у мужчин [51; 52; 129; 273].

В России избыточную массу тела имеют 10%-20% мужчин и 20-25% женщин. Среди взрослых избыточная масса тела отмечается более, чем у 50% населения РФ [34; 51; 208]. За последнюю четверть века средний рост жителей г. Москвы увеличился на шесть сантиметров, в то время как окружность живота - на двадцать; 25% москвичей в 2004 г. страдали ожирением, а еще 30% имели - избыточный вес. Больше всего располнели столичные мужчины, обогнавшие женщин по объему бедер. Эти изменения массы тела связывают преимущественно с малоподвижным образом жизни и

несбалансированным питанием, прежде всего с резко увеличенным потреблением продуктов быстрого приготовления («фаст-фуд»).

В группу риска первичного ожирения входят люди, прекратившие активную физическую жизнь (отошедшие от спорта спортсмены, больные на постельном режиме) или профессионально ведущие сидячий образ жизни, лица пожилого возраста, или не соблюдающие режим питания, а также те, у кого один или оба родителя имеют избыточную массу тела [52].

В мире имеется более 300 млн. человек, которые имеют те или иные заболевания, ассоциированные с избыточной массой тела. Помимо физического и психологического дискомфорта, ожирение нередко способствует ограничению, а порой и полной утрате трудоспособности. Это состояние предрасполагает развитию ССЗ, СД-2, некоторых респираторных, желудочно-кишечные заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата, изменениям в репродуктивной системе, новообразований различной локализации, депрессии, сенильной деменции, желчекаменной и другим болезням. Повышенное накопления абдоминального жира усугубляет инсулинорезистентность (ИР) и предрасполагает к развитию СД- 2 и СД беременных, а также повышает потребность в противодиабетических средствах, включая инсулин. Ожирение увеличивает опасность СД- 2 также за счет проявления сердечно-сосудистых факторов риска (способствует повышению АД, развитию дислипидемии) [136; 368].

Люди с избыточной массой тела подвержены дискриминации в социальном плане и при устройстве на работу [34; 35; 51; 52; 62; 178; 194; 196; 320]. Согласно эпидемиологическим данным риск инвалидизации в 2 раза выше у женщин старших возрастных групп, имеющих ИМТ > 27кг/м². Если масса тела на 20% превышает идеальную, средняя продолжительность жизни мужчин в возрасте 30 и более лет уменьшается на 2 года, у 45-летних – на 1,6 года, у 60-ти летних – на 1,2 года. У 30-ти летних женщин при превышении массы тела на 30% продолжительность жизни уменьшается на 2,2 года, у 60-ти летних - на 1,6 года. В общем, каждый килограмм лишнего веса отнимает у людей, страдающих ожирением, в среднем 2 месяца жизни. Полные люди чаще других становятся жертвами несчастных случаев, смертность среди полных людей на 60% выше, чем среди «нормальных».

Люди, страдающие ожирением, в 25 раз чаще жалуются на проблемы в сексе по сравнению с людьми с нормальным весом. И мужчины и женщины с повышенной массой тела страдают от отсутствия сексуального желания; половина из них вообще или часто не испытывают сексуального влечения. Четверо из десяти полных людей заявляют о физических проблемах при занятиях сексом, а более 40% вообще его избегают. Среди

людей с нормальным весом на это жалуются лишь 2%, и лишь 2,5% воздерживаются от сексуальной активности. У женщин с ожирением отмечаются разнообразные нарушения репродуктивной функции (нарушение менструального цикла, осложнения беременности, бесплодие и т.д.), часто наблюдается гиперандрогения, гиперинсулинемия (ГИ) и ИР. У мужчин с ожирением имеются разнообразные клинические проявления гипогонадизма, обусловленные заметным снижением образования тестостерона (изменения в вегетативной нервной системе, в опорно-двигательном аппарате, мочеполовой системе, бесплодие и т.д.) [10; 82].

По данным британских специалистов у мужчин и женщин, склонных к ожирению, риск развития старческой деменции возрастает на 73%; при этом его нельзя связать с другими заболеваниями и действующими факторами. От заболеваний, связанных с ожирением в мире ежегодно умирает 2,5 млн. человек (в Европе - 320 тыс.; в США - 280 тыс.) [39].

С другой стороны, даже умеренное уменьшение массы тела, значительно улучшает здоровье человека. Так, снижение веса женщин лишь на 0,5-8,6 кг уменьшает риск общей смертности на 20%, от ССЗ - на 10%, СД - 45%, новообразований - на 54% [196].

Физиологические функции жировой ткани

Жиры составляют основу жировой ткани и представляют собой вещества растительного, животного и микробного происхождения, состоящие из смеси полных эфиров глицерина и одноосновных насыщенных и ненасыщенных ЖК от C₈ до C₂₄ нормального строения, преимущественно с четным числом атомов углерода. Помимо глицерина в качестве спиртовой компоненты в жирах могут присутствовать этиленгликоль, пропандиолы -1, 3 и -1, 2, бутандиолы и др., но основную часть жиров составляют триглицериды. Структурное и функциональное разнообразие жиров определяется также наличием в них фрагментов различных ЖК, различающихся длиной углеводородной цепи, количеством и положением двойных связей. Животные жиры, кроме ТГ, содержат фосфолипиды, витамины *A, E, F*, пигменты (каротин, ксантофилл), ХС и другие жирорастворимые соединения. [88].

Объем жировой ткани, также как и размеры жировых клеток (адипоцитов) варьирует у отдельных индивидов. В жировых клетках количество рецепторов, отвечающих за синтез жира, в 6 раз больше рецепторов, связанных с его расщеплением. При накоплении жира размеры адипоцитов могут увеличиться в 60 раз. В среднем содержание жировой ткани в организме здоровых взрослых мужчин составляет 15-20% массы тела, у женщин-25-30%. Различают белую и бурую (коричневую) жировую ткань. В последней в значительных количествах присутствуют окислительные пигменты

(например, цитохромы). Бурая жировая ткань преимущественно присутствует у детей и некоторых животных. В норме центр голода и насыщения поддерживает баланс между потреблением и расходом энергии путем включения при необходимости механизмов быстрого окисления жира, что препятствует его избыточному накоплению [129; 153]. Объем жировой ткани в здоровом организме является достаточно постоянным, что связано с функционированием разнообразных механизмов поддержания жирового, углеводного и энергетического гомеостаза. Адипоциты рассматривают как ведущие регуляторы энергетического баланса [486]. Организм постоянно обновляет запасы жира. Полная замена старых жировых отложений на новые осуществляется в среднем за 2-3 недели. Это создает реальную возможность изменить процесс переработки жира, уменьшив объем его накопления и увеличив его расщепление. Чтобы накопленный жир использовался, он должен быть разложен на отдельные ЖК, доставлен к клеткам и там подвергнут превращению в АТФ (метаболизация одной грам - молекулы жира дает образование 146 молекул АТФ; одной грамм-молекулы глюкозы - лишь 38 молекул АТФ). Для отделения одной молекулы ЖК из жировой цепочки требуется одна молекула воды. Гидролиз жира осуществляется специальными ферментами (липазы). Липазы активируются при снижении уровня сахара в крови; их активность снижается при увеличении содержания в крови инсулина. Существуют липазы, в стимулировании которых, принимают участие многие гормоны и нейротрансмиттеры (адреналин, норадреналин, гормон роста, тиреоидный гормон и многие другие). Каждые 9.3 ккал избыточной энергии аккумулируются в виде 1 г жира в жировых отложениях [25; 27]. Избыток всего 50 ккал в сутки приводит к увеличению массы тела на 2.25 кг в год.

Жировая ткань в организме человека и животных выполняет важные и разнообразные функции (табл. 19) [8; 38; 194; 208; 235].

Таблица 19. Физиологические функции жиров и жировой ткани человека

1. Форма депонирования энергии
2. Важнейший источник энергетического обеспечения организма
3. Регуляторы количественного содержания и метаболизма белков, углеводов, органических кислот, спиртов и других источников энергии
4. Структурные единицы клеточных мембран животных клеток
5. Предшественники или составная часть различных липидов (холестерин, желчные кислоты, эйкозаноиды и т.д.)
6. Растворители жирорастворимых субстанций экзогенного и эндогенного происхождения (витамины, стероиды, фитоэстрогены, и т.д.); участие в их транспорте и депонировании
7. Источник синтеза и секреции биологически активных соединений, обладающих локальными, периферическими и центральными эффектами (гормоны-тестостерон, эстрон, лептин, ангиотензиноген; цитокины-фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6; протеин-ингибитор активатора плазминогена-1, адипонектин, трансформирующий ростовой фактор В, белок, стимулирующий ацетилирование; регуляторы метаболизма

липидов-гормоночувствительная липаза, липопротеиновая липаза, белки переносчики эфиров холестерина и др.)

8. Антиоксидантная активность
9. Защитная и амортизационная функции
10. Регуляция эндокринных функций
11. Регуляторы процессов акселерации сексуального поведения
12. Место депонирования и источник эндогенной воды
13. Регуляторы содержания в организме кислорода и углекислого газа
14. Терморегулирующая функция
15. Иммунорегулирующая функция
16. Регуляторы деятельности сердечно-сосудистой системы

Среди 2,5 млн. различных молекул, обнаруживаемых в теле человека, более 300 тыс. приходится на разнообразные липиды, многие из которых активно участвуют в регуляции ключевых генов углеводного и жирового метаболизма [490].

Жиры являются формой депонирования энергии, а также структурными компонентами всех клеточных мембран животных клеток. Они являются важнейшей составляющей энергетического гомеостаза и терморегуляции, активно участвуя в энергетическом обмене, в регуляции количественного содержания и метаболизма других источников энергии (белки, углеводы, органические кислоты, спирты и др.). Многие компоненты жировой ткани оказывают существенное влияние на качественный и количественный состав таких соединений как ХС, желчные кислоты, половые стероидные гормоны, фосфолипиды (ФЛ), эйкозаноиды и т.д. Присутствуя в подкожном слое, во многих внутренних органах, составляя основную часть сальников в брюшной полости, жировая ткань предохраняет организм человека от механического повреждения при нанесении тупых ударов и сотрясений. Например, мозговая ткань буквально плавает в жире. Жир является растворителем и местом депонирования жирорастворимых субстанций экзогенного и эндогенного происхождения (витамины, стероиды, фитоэстрогены, и т.д.), а также участвует в их транспорте. В жировой ткани образуется около 50 различных адипоцитокинов, участвующих в регуляции эндокринных функций (лептин, половые гормоны, клеточные факторы роста и т.д.), иммунитета (гаптоглобулин, С-реактивный белок, комплимент и т.д.), состояния ССС (ангиотензиноген, эндотелиальный фактор роста и т.д.), других физиологических функций, биохимических и поведенческих реакций [8; 38; 39]. Достаточно сказать, что у женщин в детородном возрасте до 30% основных женских гормонов образуется и аккумулируется в жировых клетках. Жировая ткань является источником синтеза про- и противовоспалительных факторов-цитокинов (например, антагониста рецептора интерлейкина -1 альфа-*IL-1Ra*). Благодаря высокой метаболической активности, жировая ткань регулирует содержание в организме кислорода, углекислого газа, воды. Так, известно, что один кг жировой ткани

способен поглотить до 0.02 л кислорода; у лиц с высоким содержанием жировой ткани количество связываемого ею кислорода может превысить его объем, идущий на потребности всех паренхиматозных органов, вместе взятых. 1 молекула жира способна удерживать вокруг себя до 15 тысяч молекул воды. У пациентов весом в 100 кг в жировой ткани может аккумулироваться до 2-3 жидкости. Кроме того, из 100 г жировой ткани при метаболизации образуется до 105 мл воды, что вдвое превышает эндогенное образование воды при метаболизации углеводов и белков. Жировая ткань обладает и выраженной антиоксидантной активностью. Наконец, следует помнить, что жиры активно участвуют в регуляции репродуктивного поведения человека. Если раньше считалось, что девушки созревают к 16 годам, то сейчас, благодаря пресловутой акселерации, это происходит уже в 11-12 лет. Именно к этому времени необходимо скорректировать вес ребенка, поскольку, согласно последним данным, критический вес, при котором включается репродуктивная система девушек, составляет порядка 48 кг. Лучше коррекцию веса делать до 10 лет, так как в этом возрасте дети еще не в состоянии самостоятельно решать свои психологические проблемы и поэтому нуждаются в помощи взрослых. У подростков старшего возраста стремление к похуданию может превратиться в манию, в особенности у девочек. Это нередко приводит к развитию психического заболевания – анорексии. С учетом многообразия функций жировой ткани и ее значения для нормального развития, работы и регулирования деятельности практически всех органов и тканей человека даже очень полным людям не следует сбрасывать более 500 граммов массы тела в неделю .

Регуляция липидного обмена и этиопатогенез избыточной массы тела и ожирения

При ожирении происходит как гипертрофия жировых клеток, так и увеличение количества адипоцитов. Распространено мнение, что ожирение связано с недостатком воли и перееданием. Однако зачастую это не так. Наиболее распространено мнение, что ожирение прежде всего обусловлено наличием хронического положительного энергетического баланса вследствие снижения энергетических затрат при низких физических нагрузках и повышения каллоража пищи (то есть дисбаланс между поступлением и расходом энергии) [129; 153; 293; 326]. Липидный обмен больных с ожирением характеризуется повышенным уровнем в сыворотке крови ЛПОНП и ТГ, транспортной формой которых они являются. Отношение ХС к ТГ у этих больных снижено по сравнению с нормальными значениями. При первичном ожирении помимо липидного всегда имеются нарушения также углеводного обмена (имеет место базальная гипергликемия, ГИ, уменьшение соотношения глюкоза/инсулин) и гемореологии (повышение вязкости крови, агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена) [52; 73].

До настоящего времени механизмы развития и протекания первичного ожирения до конца не раскрыты. Общепринятой точкой зрения является признание ожирения как полиэтиопатогенетического заболевания, в основе которого лежит комплекс генетических, метаболических, гуморальных, поведенческих и психологических факторов (табл. 20) [8; 51; 52; 153; 196; 208; 235].

Таблица 20. Факторы риска ожирения

- наследственная предрасположенность;
- возраст, пол, беременность, климакс и связанные с ними особенности гормонального обмена;
- социальное положение и уровень дохода;
- стрессы, психологическая дизадаптация, недостаток и нарушение сна;
- дисбаланс эндогенной продукции веществ, регулирующих липидный обмен;
- недостаточная физическая активность, в том числе обусловленная особенностями профессиональной деятельности;
- хронический дефицит поступления питьевой воды;
- нарушение структуры расхода энергии;
- повышенное количество в пищевом рационе жиров и легко усвояемых углеводов;
- дефицит, избыток и/или несбалансированность в пищевом рационе разнообразных микронутриентов, участвующих в поддержании липидного и энергетического гомеостаза;
- неправильный режим питания (редкие, но обильные приемы пищи);
- дисбаланс микробной экологии пищеварительного тракта;
- повышенное потребление алкоголя, резкий отказ от курения.

Имеются свидетельства, что изменчивость массы жировой ткани у человека на 30-50% обусловлена генетическими факторами [153]. Полагают, существует от 20 [208] до более 400 генов, маркеров и областей хромосом [194; 361], имеющих отношение к избыточному весу и ожирению. Человека следует признать наследственно склонным к ожирению в тех случаях, когда хотя бы один из его родителей имеет избыточную массу тела. В этом случае вероятность развития ожирения приближается к 70-80%, тогда как в основной популяции она не превышает 25-30% [52]. Поскольку основная масса жира окисляется в мышечной ткани, полагают, что лица с наследственным преобладанием гликолитических мышечных волокон более склонны к развитию ожирения, по сравнению с теми, у кого преобладают оксидативные волокна. Склонность женщин черной расы к полноте связывают со сниженной их способностью к окислению жиров и, напротив, с

более выраженным участием углеводов в энергетических процессах и повышенной продукцией инсулина по сравнению с «белыми» женщинами. Ряд исследователей эпидемию ожирения в США связывают с некоторыми химическими соединениями, присутствующими в составе пластмасс и пестицидов, которые с пищей попадают в организм человека и негативно влияют на те эндокринные органы, которые участвуют в регуляции липидного обмена; определенное значение придают возрастанию в популяции американской нации латиноамериканцев и выходцев из Африки, у которых уровни и частота встречаемости ожирения более высокие, чем у европейцев.

Регуляция пищевого поведения человека связанного с ним энергетического, липидного и углеводного обменов осуществляется на различных уровнях (совокупность ядер, расположенных в различных отделах центральной нервной системы, прежде всего в гипоталамусе; различные гуморальные нейропептиды, гормоны и другие медиаторы). Биохимические механизмы, лежащие в основе регуляции чувства насыщения и ощущения голода изучены недостаточно. Для центральной нервной системы важным регулятором этих чувств является уровень в крови глюкозы, лактата и пирувата. К афферентным сигналам, влияющим на пищевую мотивацию, относят холецистокинин, вырабатываемый клетками желудочно-кишечного тракта в ответ на механическое растяжение, а также такие местные пептиды, как эндостатин, бомбезин и гастринингибирующий пептид, продуцируемые клетками кишечника и желудка и потенцирующих эффекты холецистокинина [30; 293]. В настоящее время известно также около 20 других моноаминов и пептидов, способных оказывать как орексигенные, так и анорексигенные эффекты и обеспечивающие баланс между чувством голода и насыщения [129; 334].

Процессы липогенеза и липолиза связаны с α - и β -адренорецепторами, расположенными на мембранах адипоцитов. Большинство α -адренорецепторов расположено в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. Сигналы о состоянии периферической жировой ткани постоянно поступают в гипоталамическую область мозга через гормоны, вырабатываемые адипоцитами (лептин, адипсин, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, ФНО - α и другие), клетками поджелудочной железы (инсулин) или другими отделами пищеварительного тракта. В результате в ядрах центральной нервной системы вырабатываются нейропептидные регуляторы (катехоламины, серотонин, α -меланоцит-стимулирующий гормон и его антагонисты, нейропептид - *Y*, эндорфины, лептин, другие нейротрансмиттеры), от уровня/активности которых зависит состояние жирового баланса, степень выраженности ожирения, отказ от пищи или чувство голода. Так, в процессе липолиза, образующийся адипсин стимулирует центр голода. Лептин, вырабатываемый в процессе липогенеза, стимулирует центр насыщения. Нормальное чередование секреции

адипсина при недостатке поступления пищи и лептина при приеме пищи поддерживает нормальное количество жира в жировой ткани. При повышении активности катехоламинов заметно снижается аппетит, количество потребляемой пищи, увеличивается расход энергии. При отказе от курения, чувствительность жировой ткани к катехоламинам резко падает, и масса тела бывшего курильщика в первый год прекращения курения повышается в среднем на 10-12%. Абдоминальный жир более чувствителен к липолитическому действию катехоламинов. Серотонин рассматривают как один из ключевых медиаторов в формировании ощущения насыщения. При этом нарушение синтеза серотонина, которое может быть как врожденным, так и приобретенным, может препятствовать формированию нормального пищевого поведения [8; 30; 293].

При потреблении белковой пищи, содержащей значительные количества триптофана, в организме человека повышается уровень серотонина, что сопровождается эффектами, схожими с действием катехоламинов. Многие стрессовые ситуации, резкий отказ от курения, предменструальный синдром часто сопровождаются развитием депрессии и уменьшением в сыворотке крови и мозговой ткани серотонина. В результате у людей нередко усиливается тяга к дополнительному приему пищи (прежде всего, сладкой и содержащей значительные количества жира и протеина). Это приводит к повышению уровня серотонина, улучшению настроения и постепенной нормализации количества потребляемой пищи. В этой связи, уместно заметить, что гиперфагия с предпочтением сладкой и жирной пищи, иногда отмечается у практически здоровых женщин в течение 4-7 дней перед началом менструации. Снижение количества потребляемой пищи связывают с повышением в организме уровня холецистокинина, а повышение – с эндорфинами и нейропептидом Y. Нейропептид Y является мощным стимулятором аппетита и вызывает избыточное отложение жира в организме. Данный пептид синтезируется нейронами дугообразного ядра гипоталамуса, который является важнейшим центром регуляции энергетического гомеостаза. В экспериментах на различных животных было показано, что его инъекции сопровождаются развитием ненасытной гиперфагии, снижением общих расходов энергии вследствие ограничения процессов термогенеза в бурой жировой ткани. Регулярное введение этого пептида приводило к развитию ожирения, ГИ и ИР. Эти данные явились основанием считать, что гиперактивность нейронов гипоталамуса - продуцентов данного нейропептида, играет существенную роль в патогенезе ожирения. Лептин и инсулин подавляют аппетит и активируют термогенез в бурой жировой ткани, при этом оба гормона также подавляли активность продукции нейропептида Y; кортикостерон, напротив, стимулирует его

активность. Меланокортиновая система, включающая в себя как, стимулирующие (α -*MSH*), так и ингибирующие (*AgRP*) гормоны и белки, синтезируемые в гипоталамусе, регулирует количество потребляемой пищи, вес тела, сохранение и трату энергии [8; 129; 153; 315; 486; 498].

Среди других известных белков и пептидов, обнаруживаемых в сыворотке крови, спинномозговой и других биологических жидкостях, продукцию которых связывают с регуляцией веса тела, наиболее изученными являются грелин, лептин, рецепторы к последнему, адипонутрин и некоторые другие. Так, грелин (пептид, включающий в себя 28 аминокислотных остатков), секретируемый клетками желудка, циркулирует в плазме крови в свободном состоянии и в ацетилированной форме и принимает активное участие в процессах всасывания пищи. По его количественному содержанию можно задолго до клинических проявлений ожирения судить о склонности детей и подростков к развитию этого заболевания. Важным регуляторным действием на аккумуляцию и вовлечение в метаболизм жиров обладает гормоноподобное соединение лептин, продуцируемый собственно клетками жировой ткани (адипоцитами), а также клетками мозга, желудочно-кишечного тракта и печени (соответственно 716, 529, 32 нг/мин; общий уровень секреции лептина достигает 1245 ± 394 нг/мин). Концентрация лептина в плазме крови достоверно коррелирует со степенью ожирения. Повышение его концентрации при ожирении связывают как с увеличением общего количества лептин-продуцирующих клеток, так и увеличением его продукции. Выделение лептина из клеток головного мозга зависит от пола; у женщин, страдающих ожирением, оно повышено. Основные рецепторы к лептину (*Ob-R*) локализованы в гипоталамусе, хотя и в других участках мозга имеются рецепторы к этому протеину. Лептин, белок состоящий из 167 аминокислотных остатков, оказывает выраженный регуляторный эффект на пищевое поведение на уровне пищевых центров гипоталамуса. У здоровых людей и животных основное назначение лептина информировать центральную нервную систему о состоянии в организме запасов жира, тем самым, регулируя аппетит и потребление пищи. Изменение пищевого поведения и возникновение ожирения может наступить при нарушении синтеза лептина, количества и типа рецепторов к нему или в результате мутаций, ведущих к нарушению синтеза переносчиков лептина через гематоэнцефалический барьер и транспортировки этого гормона к месту своего приложения. Чем больше накапливается в организме жира, тем больше образуется этого соединения и повышается его концентрация в крови. Как результат, происходит включение механизмов, тормозящих активность центров голода (например, в результате подавления продукции нейропептида *Y*), уменьшается потребление пищи, усиливаются процессы липолиза. Все это ведет к восстановлению

прежнего объема жировой ткани. Имеются указания, что лептин способен проявлять и прямой липолитический эффект. Накапливается все больше данных также об участии этого гормона не только в метаболизме жиров и углеводов, но и в выработке половых гормонов (гонадолиберина, ЛГ и ФСГ). Кроме того, лептин обладает пирогенным эффектом. У здоровых людей увеличение выброса инсулина сопровождается одновременно и усилением продукции лептина, тормозящего дальнейшее образование инсулина. Таким образом, есть основания полагать, что лептин в своем регулирующем действии в отношении накопления и метаболизма жиров тесно кооперирует с инсулином. К сожалению, у больных ожирением нарушена тонкая регуляция между этими гормонами. И хотя у этих больных уровни инсулина и лептина могут в несколько раз превышать таковые здоровых людей, активации этими соединениями липолиза не происходит в силу снижения чувствительности рецепторов соответствующих клеток (прежде всего, в гипоталамусе) к обоим гормонам. Как результат, у больных с выраженным ожирением лишь 20-30% поступающих в организм жиров подвергаются энергетическому превращению, а 70-80% откладываются в жировой ткани. Разбалансировка продукции лептина и инсулина сопровождается не только нарастанием массы тела, но и связана с развитием СД-2 [8; 51; 52; 53; 129; 326; 486].

В регуляции энергетического обмена активную роль играет и адипонектин, белок клеток жировой ткани. Рецепторы к нему широко представлены на поверхности клеток печени и скелетной мускулатуры. Существует мнение, что именно адипонектин является основным фактором развития ИР при ожирении. Чем ниже концентрация этого адипокина, тем выше риск МС и связанных с ним заболеваний. Обнаружение агонистов рецепторов адипонектина и стимуляторов выработки последнего рассматривают как одно из стратегических направлений профилактики таких связанных с ожирением состояний, как СД- 2 и МС в целом [8; 392; 399; 563].

Относительно недавно в плазме крови идентифицирован гормон резистин, который у больных с ожирением принимает участие в развитии ИР. Его секреция растет по мере увеличения алиментарного ожирения. Определенную роль в развитии ожирения, регуляции метаболизма жиров и углеводов придают также и другим, недавно обнаруженным адипокинами: адипсину, стимулирующему ацетилирование протеина – САП; ингибитору тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1); висфатину; аполину и некоторым другим. Более детальная информация о структуре и механизмах эффектов этих адипокининов представлена в работе М.А. Ангелиной [8].

В последние годы помимо изоляции и установлений функций конкретных субстанций, ответственных за развитие ожирения и других метаболических нарушений,

разрабатываются принципиально новые приемы экспрессного обнаружения биомаркеров, свидетельствующих о наличии и степени выраженности МС и связанных с ним патологических состояний. Эти приемы, используя достижения транскриптомики, протеомики и метаболомики, открывают доступ к обнаружению широкого круга новых биомолекул, индикаторов метаболических нарушений и факторов окружающей среды, способствующих их возникновению. Приемы транскриптомики позволяют оценивать работу большого числа генов эукариотических клеток (до 16000), данные протеомики - охарактеризовать белки, детерминированные ими, а метаболомики - отдельные метаболиты, в том числе, например, аминокислоты и другие низко молекулярные соединения, участвующие в работе регуляторных механизмов, поддерживающих метаболический (прежде всего, липидный и углеводный) гомеостаз [399]. Примером реализации этого направления является обнаружение *PPAR* – белков рецепторов (активируемых пролифераторов пероксисом), увеличивающих число и размер клеточных органелл и участвующих в регуляции адипогенеза, транспорта ХС и углеводного обмена. Они впервые были обнаружены в 1997 г. Схематично регуляторную роль *PPAR* – белков представляют следующим образом. Пищевые жиры, поступив в желудочно-кишечный тракт, распадаются на отдельные ЖК, которые после взаимодействия с определенными транспортными белками, переносятся внутрь клеток кишечника, печени и других органов и тканей. Здесь ЖК связываются со специфическим внутриклеточным *PPAR* белком. Сформировавшийся белково-жировой комплекс взаимодействует с определенными местами ДНК клеточной хромосомы, что сопровождается активацией или репрессией активности генов, связанных с липидным обменом. В результате в клетках усиливаются процессы окисления ЖК и, напротив, снижается синтез ЛПОНП и ТГ, что способствует поддержанию этих липидов в сыворотке крови на физиологическом уровне. Таким образом, рецептор *PPAR* α , как полагают, играет ключевую роль преимущественно в катаболических процессах, регулируя экспрессию генов, участвующих в митохондриальном β -окислении жиров, а также транспорте свободных ЖК. Белковый рецептор *PPAR* γ ответственен за процессы жирового отложения в тканях. Все *PPAR* – белки в той или иной степени проявляют также противовоспалительные функции [278]. Согласно последним данным, *PPAR* α участвует в β -окислении как насыщенных, так и ненасыщенных ЖК, однако лишь ненасыщенные ЖК способны активировать их синтез и активность. Поскольку современная западно-европейская диета разбалансирована по составу жиров (много насыщенных и недостаточно ненасыщенных), это приводит к неудовлетворительной стимуляции *PPAR* α . Вследствие этого возникает нарушение баланса внутриклеточной метаболизации ЖК. Возникающее в этих условиях повышенное

количество ЛПОНП в клетках печени сопровождается их выходом в кровяное русло; одновременно в связи со сниженной активностью *PPAR* – белков увеличивается активность макрофагов. Сложные окислительные и воспалительные реакции приводят к формированию в артериях атеросклеротических бляшек, а в последующем и к развитию атеросклероза. Поступление в организм достаточных количеств ненасыщенных ЖК стимулирует активность *PPAR*-белков, что ведет к подавлению макрофагальной активности и торможению прооксидантных реакций, связанных с ХС; как следствие, снижается риск атеросклероза и других ССЗ. Таким образом, многие ненасыщенные ЖК, поступающие с пищей, и их метаболиты, способны через *PPAR* – белки напрямую регулировать экспрессию генов, ответственных за структуру и состав клеточных мембран, внутриклеточное содержание и продукцию эйкозаноидов, синтез других медиаторов, за метаболизм жиров в целом [278; 490]. Имеются данные, что генотип *PPAR* рецепторов у конкретного человека влияет не только на жировой обмен и массу тела, но и на углеводный обмен, ИР и чувствительность к определенным лекарственным препаратам с липотропным эффектом (например, метформин, моксонидин) [92; 100; 398; 470].

Регуляторами жирового обмена могут быть не только ЖК, но и другие компоненты пищи. Так, уменьшение в крови глюкозы и гликогена в печени и мышцах вызывает чувство голода и, как следствие, усиливает желание к потреблению пищи [35; 51; 52; 156; 194]. Отдельно следует остановиться на возможной роли пищевых лектинов в развитии ожирения. Известно, что практически все пищевые продукты, используемые в питании человека, содержат разнообразные лектины и лектиноподобные соединения. Большинство поступающих в кишечный тракт пищевых лектинов устойчиво к разрушению пищеварительными ферментами. В силу этого они способны взаимодействовать с поверхностными структурами кишечной стенки, микрофлорой, присутствующей в просвете пищеварительного тракта. Транспортируясь через слизистую в системный кровок и достигая различные органы и ткани, они способны воздействовать на секрецию гормонов, нейротрансмиттеров, их активность и метаболизм. Образуя обратимые комплексы с углеводными компонентами (гликозильными группами) поверхностных структур клеток, их мембран, различных ферментов, гормонов, других тканевых природных гликонъюгантов, лектины, таким образом, способны модифицировать любые функции, связанные с активностью присутствующих в организме гликопептидов, в том числе изменять метаболизм жиров и углеводов [244]. Имеются указания, что некоторые растительные лектины, в частности, агглютинин зародышей пшеницы, лектин чечевицы, конкавалин А и другие, могут, с одной стороны, индуцировать секрецию инсулина клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, а с другой, связываться с

инсулиновыми рецепторами, имитируя влияние этого гормона на жировые клетки. Уже указывалось, что инсулин, взаимодействуя с жировыми клетками, ингибирует их способность метаболизировать жир, в результате чего адипоциты вместо разрушения приступают к его активному накоплению. Пищевые лектины, обладающие инсулиноподобным эффектом, попав в кровоток, достигают β - клетки в поджелудочной железе и адипоциты, присоединяются к рецепторам инсулина, сигнализируя им о синтезе инсулина и о прекращении сжигания жира. Лектины, связывающиеся с маннозой или *N*-ацетилглюкозамином, в большей степени способствуют накоплению жира и замедлению его метаболизации, чем лектины, которые прикрепляясь к фруктозе, лишь замедляют процессы сжигания жира [244; 102; 501]. В пищевом рационе современного человека зерновые и бобовые занимают значительное место. В настоящее время количество потребляемых продуктов на их основе в сотни и тысячи раз превышает таковое у наших предков, живших в доиндустриальный период сельского хозяйства. В связи с этим вполне вероятно, что повышенное поступление в организм человека специфических лектинов, проявляющих инсулиноподобное действие, может быть существенным фактором риска развития ожирения.

Существенное влияние на регуляцию пищевого поведения и развитие ожирения оказывают некоторые полисахариды и олигосахариды пищевого происхождения [260; 293].

Согласно современным представлениям до 95% болезней, включая превышение массы тела и ожирение, в той или иной степени обусловлены неправильным пищевым поведением [294]. По данным исследования 2003 года около 68% пациентов с ожирением отмечают, что принятие пищи у них, зачастую, не связано с наличием чувства голода, а обусловлено психо-эмоциональным напряжением, которое значительно снижается после приема пищи. Обычно у подобных людей отмечаются высокая тревожность (в 90% случаев), неадекватная самооценка и несоответствие своему идеалу (в 84%), чувство потерянности и подавленности (в 59%), чрезмерное беспокойство за состоянием своего здоровья (в 70%), сложности в межличностных взаимоотношениях (в 82%), психоастенический дискомфорт, плохое самочувствие (в 26%). Нарастание массы тела у этой группы людей идет по следующему сценарию: психологические проблемы – дизадаптация - компенсаторные нарушения пищевого поведения - избыточный вес - последствия снижения качества жизни - дальнейшие психологические проблемы [44].

Имеются наблюдения, что у полных приемных матерей дети, имевшие до усыновления нормальную массу тела, как правило, вскоре приобретают избыточный вес [208]. Немецкие исследователи полагают, что «потолстеть» можно даже от запаха жирной

пищи, способного через воздействие на определенные центры головного мозга вмешиваться в обмен веществ таким образом, что это приводит к увеличению массы тела.

Детское ожирение

Особую тревогу вызывает детское ожирение [159; 235; 186; 320; 337; 381; 448], поскольку до 80% детей с ожирением остаются таковыми и во взрослом возрасте [73]. Об ожирении у детей и подростков следует говорить, когда их масса тела на 20% и более превышает нормальные для их возраста значения, а содержание жира превышает 30% массы тела. Вес при рождении менее 2.3 кг и выше 4.5 кг повышает риск ожирения у женщин во взрослом состоянии. У новорожденных женского пола с повышенным весом при рождении вероятность ожирения в старшем возрасте в 2 раза выше, чем у детей, родившихся с нормальным весом.

Согласно данным ВОЗ свыше 22 миллионов детей в возрасте до пяти лет страдают ожирением [415; 322]. За последние двадцать лет количество детей с избыточной массой тела увеличилось в США втрое; при этом, 25 из каждых 100 американских детей страдают ожирением. 16% российских и 7% китайских детей страдают избыточной массой. (Есть и другие данные: в США распространенность тучности и избыточного веса наблюдаются у 11.1% и 14.3% детей, в России - у 6% и 10%, в Китае - у 3,6% и 3,4%). По данным мониторингового исследования *RLMS (Longitudinal Monitoring Study)* в России детское ожирение встречается даже более часто, чем в США. В Великобритании в 2004 году каждый третий ребенок имел вес, превышающий нормативный показатель; количество подобных детей за последние двадцать лет удвоилось. Алиментарное ожирение у детей раннего возраста имеет не столько генетическую основу, сколько является следствием неправильного вскармливания и материнского невроза. В более позднем возрасте развитие ожирения связывают с недостатком продукции тестостерона и гормонов щитовидной железы. У тучных детей в плазме крови выявляется повышенное содержание аланина, глицина, фенилаланина; нередко у них нарушен пуриновый обмен, что проявляется в виде гиперурикемии. Кроме того, у многих детей с ожирением отмечается замедленное выведение воды, натрия и хлора с мочой [73]. Полагают, что одной из главных причин, лежащих в основе роста числа детей с ожирением в развитых странах, является резкое снижение энергозатрат из-за ограничения физической активности. Это снижение связывают с популярностью среди детей компьютерных игр, с увеличением времени, проводимым ребенком за телевизором. Из-за возрастающего беспокойства родителей за безопасность ребенка, многие дети направляются в школу не пешком, а на транспорте. Если в 1970 году половина детей в Великобритании посещали школу без использования транспортных средств, то в 2000 году лишь один ребенок из семи ходил в

школу пешком без родителей. Энергетический дисбаланс, связанный с низкой физической активностью, ведет к медленному, но очень опасному нарастанию избыточной массы детей. Помимо сниженной физической активности безусловное значение в развитии ожирения в детском возрасте имеет фактор питания. Исследования, проведенные в Великобритании в 2000 году, показали, что школьное питание обеспечивает детям от четверти до трети их суточной потребности в энергии, пищевых волокнах, железе, кальции, витамине С и фолиевой кислоте. Вклад школьного питания в указанных нутриентах еще выше у детей, получающих бесплатные школьные обеды. Ежедневно в Англии три миллиона детей получают школьные завтраки. Это показывает безусловную значимость школьного питания в пищевом обеспечении школьников. К сожалению, большинство детей школьного возраста не получают адекватного количества витаминов и минералов. 50% девочек – подростков имеют дефицит по фолиевой кислоте. Почти 70% подростков имеют дефицит по витамину А, более 90% подростков - дефицит по калию. И не случайно, если в 1972 году лишь у 8% английских детей отмечались хронические заболевания, то в 1998 году процент больных детей уже достиг 20%. Среди заболеваний, связанных у детей и подростков с питанием, ожирение находится на втором месте после аллергии. В свою очередь, ожирение напрямую выступает в качестве фактора риска развития у детей и подростков предиабета и СД-2, метаболического и овариального синдромов, других хронических и нередко угрожающих жизни заболеваний [397].

В эпидемии детского ожирения большую роль играет неадекватная реклама конфет, сладких безалкогольных напитков, продуктов быстрого питания, содержащих значительные количества рафинированных сахаров. По данным Американской Ассоциации психологов (АРА) количество рекламных роликов, показываемых по телевизору и предназначенных для детей, увеличилось с 1970 года вдвое (с 20000 до 40000). Стоимость подобной рекламы для детей и подростков в настоящее время превысила 12 млрд. \$ США. Заслуживает внимание также мнение специалистов ВОЗ, что таблицы для расчета прибавки в весе и росте, составленные более 20 лет назад, устарели и приводят к перекармливанию грудных детей.

Современные принципы профилактики и лечения ожирения

Стратегия борьбы с ожирением согласно рекомендациям ВОЗ должна включать в себя диету, физическую активность, изменение образа жизни (поведенческая терапия) и фармакотерапию. В Российской Федерации программы контроля избыточной массы тела включают в себя диетотерапию, физиотерапию, лечебную физкультуру, рефлексотерапию, психосоматические, медикаментозные, косметологические и хирургические методы, санаторно-курортное лечение, дыхательную гимнастику, лимфодренаж, кишечный лаваж

и т.д. Отечественные исследователи [35; 39; 67; 89; 153; 177; 196; 208] рекомендуют следующие принципы терапии ожирения:

- соблюдение тактики индивидуального подхода к лицам с избыточной массой тела;
- умеренное, постепенное и поэтапное снижение массы тела (на 0.5-1 кг в неделю);
- устранение факторов риска сопряженных с ожирением заболеваний;
- совмещение немедикаментозных методов лечения с фармакотерапией (комплексный подход).

Медицинские подходы к лечению ожирения

Хирургические вмешательства для борьбы с избыточным весом обычно применяются у больных с выраженным ожирением (ИМТ более 40 кг/м²). Они направлены на уменьшение всасывания пищи и снижение получения энергии и/или удаление избыточного количества жировой ткани. Распространено мнение, в особенности в странах, где значительное число взрослых людей имеют избыточный вес (например, США), что липосакция (хирургическое удаление излишков жира), является эффективным способом не только избавления от избыточного количества жира, но и как способ коррекции метаболических расстройств. Однако исследования других специалистов опровергают это утверждение. Липосакция не влияла на переносимость глюкозы, чувствительность мышц и печени к инсулину, на концентрацию С-реактивного белка и интерлейкина-6, то есть тех ведущих факторов, которые способствуют развитию метаболических расстройств. Кроме того, операции по удалению жира могут приводить к смертельным исходам (от 0,5 до 4,6%) [153; 256].

Медикаментозное лечение ожирения с использованием определенных лекарственных препаратов преимущественно направлено на увеличение скорости насыщения и снижение аппетита. Наиболее доказанным положительным эффектом при фармакологической коррекции избыточного веса и лечения ожирения обладают сибутрамин и орлистат, блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина в синаптической щели, что способствует быстрому достижению эффекта насыщения. Другое направление медикаментозной борьбы с ожирением – ингибирование кишечных липаз, расщепляющих пищевой жир (например, малинат уменьшает кислотность желудочного сока и активность протеаз и липаз; алисат, изготовленный с использованием чеснока и зеленого чая, тормозит работу желудочной и панкреатической липаз), что способствует выведению поступающих с пищей липидов и снижению веса тела. Использование разнообразных сорбентов, ускоряющих выведение непереваренных компонентов, в первую очередь, жиров из пищеварительного тракта, также является достаточно апробированным приемом борьбы с тучностью. Однако лекарства для

похудения показаны преимущественно тяжелым больным, у которых ожирение осложнено серьезными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, СД или ГБ [39; 153; 177; 196; 208].

Следует заметить, что большинство перечисленных выше приемов не приводят к коррекции липидного метаболизма. Именно поэтому, многие клиницисты считают, что профилактика и снижение избыточной массы тела требует комплексного подхода, ведущими компонентами которого является комбинация адекватной физической нагрузки и правильно организованного пищевого рациона.

Немедикаментозные приемы профилактики и лечения ожирения

Первая диета для похудения была предложена английским врачом Харви в 1862 году. В настоящее время для этих целей используют низкокалорийные диеты, диету Аткинса, «кремлевскую» диету, питание по «группам крови» или с учетом соматипа человека, протеиновые диеты типа диеты *Zone*, специальную диету № 8 Института питания РАМН, вегетарианские диеты и т.д. [33; 39; 177; 178; 208]. Оценка эффективности диетотерапии ожирения, проведенная в США [177], показала, что в 98,1% случаев успех в снижении массы тела достигался при использовании низкокалорийных диет, в 0,9%- у пациентов на диете Аткинса и в 1%- при остальных видах диетотерапии. Низкокалорийные диеты (суточный калораж пищи у женщин-1200-1400 ккал, у мужчин-1400-1600 ккал) предусматривают умеренное поэтапное снижение веса: первый этап (продолжительность 1-6 мес.) - снижение массы тела до 10% от исходной величины; второй этап (7-12 мес.) - поддержание веса тела на достигнутом уровне с целью стабилизации основного обмена соответствующего новой массе тела; третий этап- дальнейшее уменьшение веса. Уменьшение калорийности пищи на 500 ккал/сут при неизменном уровне физической активности позволяет уменьшить массу тела приблизительно на 0,5 кг за неделю [153]. Низкая калорийность пищевого рациона достигается уменьшением потребления жиров (до 30% суточного калоража пищи), среди которых насыщенные ЖК присутствуют в количестве 10%, а полиненасыщенные ЖК -30-50%; на долю белка приходится около 15% суточной энергетической ценности; углеводов-50-60%. В качестве источников углеводов рекомендуется использовать овощи и фрукты, отруби, цельный овес, ячмень, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы. Количество потребляемой ежедневно жидкости ограничивают 1,5-2 л, поваренной соли-до 4,5 г. В состав пищевого рациона рекомендуют включать зеленый чай, поливитамины. Соблюдать подобную диету следует пожизненно [177].

Одним из простых приемов диетической коррекции веса являются кратковременные разгрузочные дни (три дня один раз в месяц) с употреблением в

качестве пищи лишь различных фруктов, овощей и обильных количеств питьевой воды. Прием воды и фруктов во время приступа голода заметно уменьшает аппетит.

Немаловажное значение имеет число приемов пищи в течение дня. Частота ожирения и синдрома ИР у лиц, имеющих ежедневный завтрак, на 35% и 50% ниже, чем у тех, кто завтракает 2 раза и реже в неделю. Больным с ожирением показано дробное питание (три основных и два дополнительных приема пищи). Ужинать следует не позднее 4-х часов до сна и его калорийность не должна превышать 20% общей суточной нормы калорий [178].

Каждый день в мире 40% женщин и 15% мужчин, используя ту или иную из перечисленных диет, пытаются сбрасывать свой вес. К сожалению, 90-95% больных восстанавливают исходную массу тела в течение 6 месяцев после окончания курса диетотерапии. Почти 98% людей, даже достигнув успеха в борьбе с избыточной массой тела, через 3-5 лет возвращаются к исходному уровню веса [39; 52; 178].

По нашему мнению, главной причиной ограниченного успеха предложенных диет для снижения риска первичного ожирения является недостаточное понимание людей и медицинской общественности важности в профилактике и лечении этого состояния ликвидации хронического дефицита поступления в организм многочисленных макро- и микронутриентов и питьевой воды, прямо или опосредованно, участвующих в синтезе и/или эффектах различных нейротрансмиттеров, гормонов и медиаторов, поддерживающих липидный гомеостаз, и коррекции симбиотической кишечной микрофлоры, обязательного участника всех метаболических и регуляторных процессов, определяющих оптимальную массу тела человека в конкретных условиях его существования [235]. С учетом высказанных выше положение в таблицах 21 и 22 изложены мишени и основные подходы к организации мероприятий по снижению риска возникновения и борьбе с ожирением.

Таблица 21. Основные мишени, воздействие на которые позволяют снижать вес больных с ожирением

Аппетит
Количество, структура и сбалансированность пищи по макро- и микронутриентам
Переваривание, всасывание, выведение нутриентов
Общие метаболические процессы в клетках и тканях
Метаболизм эндогенного жира,
Водно-солевой обмен
Микробная экология пищеварительного тракта
Гормональный статус
Мышечная и умственная активности

Таблица 22. Принципы профилактики и борьбы с избыточным весом

- Организации правильного питания беременных, кормящих матерей и детей первого года
- Адекватная двигательная активность
- Организация питьевого режима, предотвращающего дефицит жидкости в организме
- Поддержание адекватного энергетического баланса
- Ограничение потребления рафинированных продуктов, насыщенных жирных кислот
- Использование диет с низким гликемическим индексом
- Прием в необходимых сбалансированных количествах физиологически активных макро- и микронутриентов (пищевые волокна, витамины, минералы, ненасыщенные жирные кислоты и др.)
- Использование продуктов, нормализующих кислотно-щелочное равновесие в клетках и тканях
- Организация режима питания, предусматривающего потребление пищи малыми порциями, но не реже 5-6 раз в сутки
- Поддержание и восстановление микробной экологии пищеварительного тракта за счет использования пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков
- Периодические кратковременные разгрузочные дни (три дня один раз в месяц)
- Включение в пищевой рацион природных липотропных функциональных ингредиентов (лецитин, холин, инозитол, фосфолипиды, метионин и др.)
- Включение в пищевой рацион красного перца, других пряностей, зеленого чая, ананасов, гуараны, *L*-карнитина, 5-гидроокситриптофана, кофеина, эфедры китайской, витаминов группы *B*, хрома и других, повышающих обмен веществ и снижающих аппетит (аноректические субстанции)
- Другие приемы (кишечный ловаж, гидроклонолтерапия, массаж, ЛФК, интервальная гипоксическая тренировка, использование БАД и ФПП, обогащенных нутриентами способствующими коррекции нарушений обмена)
- При крайней необходимости - фармакотерапия и хирургическое лечение

Процессы, ведущие к увеличению массы тела человека, начинаются еще во внутриутробном периоде, продолжают в детском возрасте и максимально проявляются в старости. Если ребенок имеет избыточную массу тела в возрасте до 5 лет, то вероятность сохранения у него ожирения в более старшем возрасте достигает 65%; при ожирении до 14 лет сохранение и прогрессирование избыточной массы тела в зрелом возрасте увеличивается до 80% [208]. С учетом этих данных профилактику ожирения следует начинать с организации питания кормящих матерей и детей первого года (предотвратить гиперплазию жировых клеток), детей младшего возраста, подростков и взрослых (предотвратить гипертрофию жировых клеток). Еще до рождения необходимо позаботиться о правильном пищевом рационе будущей матери. Особого внимания требуют дети, рожденные с большой массой (более 4000г), а также дети с быстрой прибавкой в весе и росте. Перекармливание младенцев может явиться фактором развития у них в дальнейшем ожирения. Идеальный вес для 2-3 летних детей превышен на 15-20%, а энергетическая ценность их рационов в среднем на 50% превышает возрастные потребности. Именно с этим эксперты ВОЗ связывают большинство случаев ожирения у

взрослых нынешнего поколения и дают рекомендации уменьшить количество энергии, получаемой ребенком с пищей за день, на 7%.

Организация пищевого рациона должна осуществляться таким образом, чтобы не допускать переедания и поддерживать в организме адекватный энергетический баланс за счет постепенного расходывания жировых запасов, образовавшегося как следствие дефицита поступления или несбалансированности соответствующих нутриентов. Главным принципом привильно организованной диеты является соответствие калорийности потребляемых пищевых продуктов энергетическим затратам и массе тела [39; 323; 326; 368].

На протяжении многих лет обсуждается важность ограничения поступления энергии для увеличения продолжительности жизни, снижения риска ССЗ и новообразований, профилактики и лечения ожирения и связанных с ним патологических состояний. При этом положительные эффекты ограничения поступления энергии не связывают с уменьшением содержания в пищевом рационе белков или жиров. Установлено, что лица, способные на 20% уменьшить суточное поступление энергии с пищей на протяжении 10 недель, теряют в среднем $7,4 \pm 2,6$ кг, преимущественно за счет потери массы жира. Одновременно уменьшается повышенное АД и улучшается липидный профиль сыворотки крови. Не отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов столь длительного ограничения поступления энергии; исключением являлось лишь некоторое ухудшение физической формы, которое не коррелировало с потерей массы. К сожалению, более половины всех углеводов, потребляемых современным человеком в промышленно развитых странах (в частности, в США) принимается в форме сахара или его сахаросодержащих заменителей (сахароза, кукурузный сироп и т.д.), добавляемых в пищу для подслащивания [143]. Именно поэтому, для уменьшения калорийности пищи рекомендуется исключать из пищевых продуктов традиционные моно- и дисахариды. Их следует заменять медленно перевариваемыми углеводами с низким гликемическим индексом или соединениями, не относящимися к углеводам и поэтому имеющих исключительно низкую энергетическую ценность (аспартам, сахарин и т.д.). В течение многих лет обсуждается вопрос возможности и целесообразности снижения калорийности пищи путем замены простых углеводов различными подсластителями, которые слабо или вообще не утилизируются гликолитическими ферментами кишечных соков человека (*L*-глюкоза, *L*-фруктоза, *L*-гулоза, целлюлоза, *D*-тагатоза), либо подвергаются метаболизации лишь кишечными микроорганизмами (сорбит, ксилит, лацитол, инулин и др.), [323; 368; 413; 550]. К сожалению, полной ясности в целесообразности подобной замены до настоящего времени нет. Имеются данные, что ощущение сладости, не сопровождаемое

калориями, резко увеличивает желание поесть-переесть, что, в конечном счете, приводит к заметному увеличению объемов потребляемой за короткое время пищи. В модельных экспериментах установлено, что подопытные животные ели даже в тех случаях, когда уровень инсулина в их крови достигал максимальных значений; суммарное количество съеденной опытными животными пищи оказывалось большим, чем у контрольных, не потреблявших напитки с искусственными подсластителями. Вкус сладкого вынуждает депонировать питательные вещества, а не высвободить их из запасов. Этот эффект еще более усиливается, если в подобных напитках с подсластителями (например, аспартамом) дополнительно присутствовал кофеин [25].

Суточный режим питания должен предусматривать потребление пищи малыми порциями (но не реже 5-6 раз в сутки). Поскольку в первую половину суток преобладает липолиз, а во вторую - липогенез, основную часть пищи следует съесть в первую половину дня, в период наибольшей двигательной активности. Последний прием пищи - не позднее, чем за два-три часа до сна. Ежедневное превышение калорийности потребляемой пищи всего на 5% может дать в год прирост массы тела за счет накопления жировой ткани до 6 кг [39; 53; 73]. Следует согласиться с мнением В.В.Тертова [196], что «никакие подходы не смогут вызвать значительного и длительного снижения массы тела без ограничения потребления пищи в целом и, особенно, некоторых пищевых продуктов».

Масса тела и жировая ее составляющая зависит не только от калорийности пищи, но и от ее состава. Имеются указания, что пищеварительный тракт человека наиболее приспособлен к растительной пище и что в его рационе пища животного происхождения должна составлять не более 1,5% от общего количества потребляемых калорий. Между тем, в так называемой, «европейской» пище доля продуктов на основе животного сырья нередко превышает 50% [143]. Согласно рекомендациям большинства современных диетологов пищевой рацион должен быть сбалансированным по макронутриентам: содержание углеводов, белков и жиров в нем должно быть по энергетической ценности в пропорции 50: 20: 30. В действительности реальное потребление жиров в экономически развитых странах составляет в среднем не менее 40-45%. Существует мнение, что именно жиры, поступающие с пищей, являются главным источником их депонирования в организме и причиной снижения чувствительности тканей к инсулину. Это подтверждается наблюдениями, что простое удаление из пищевого рациона жиров бывает достаточным, чтобы больные с ожирением начали терять вес. И наоборот, повышенное потребление жиров в пределах нормальной суточной калорийности нередко сопровождается приростом жировой массы тела. [39; 51; 52]. Накоплению жира в

скелетной мускулатуре и печени способствует потребление продуктов питания, богатых, прежде всего, длинноцепочечными ЖК (стеариновая, пальмитиновая, миристиновая) [257]. Одной из возможных причин негативного воздействия животных жиров на энергетический обмен человека может быть широкое использование в рационе питания мяса домашних животных с содержанием жира до 25-30% от массы мяса. Например, домашняя говядина преимущественно содержит насыщенные жиры; в ней практически отсутствуют ω -3 жирные кислоты. Содержание жира в мясе диких животных обычно не превышает 4%. При этом 1 г жира в таком мясе в 5 раз больше содержит полезных полиненасыщенных ЖК, чем жир домашних животных. Транс-жирные кислоты, насыщенные ЖК, присутствующие в значительных количествах в маргаринах и жирах, прием повышенных количеств алкоголя с одновременным дефицитом в рационе витаминов *C*, *PP*, *B6*, цинка и магния нарушает простагландиновый обмен и связанный с ним углеводный, жировой, энергетический обмены [143].

Лекарственные препараты (например, Орлистат) [142] и некоторые ФПП [313; 440] способны при оральном назначении ингибировать липазы и амилазы кишечных соков, подавлять гидролиз углеводов и жиров пищи и высвобождению ЖК и моноглицеридов. Действующим началом многих ФПП подобного назначения продуктов являются сывороточный альбумин, β -лактоглобулин, некоторые соевые белки или основные белки и полипептиды зерновых культур (аналоги пуротионина, протамины, гистоны, полилизин, полиаргинин и др.). Поскольку значительная часть пищевых жиров и углеводов в этих условиях не утилизируется, возникает заметный дефицит калорий, сопровождающийся снижением массы тела. [440]. Липолитическую активность белков сои и фасоли также связывают с наличием в них лектинов, обладающих способностью увеличивать скорость мобилизации липидов и окисления глюкозы [172].

В начале 60-х годов в США было замечено, что увеличение числа лиц с ожирением продолжалось, несмотря на резкое снижение потребления жирной пищи. Это позволило предположить, что и другие нутриенты, помимо жира, участвуют как в развитии, так и в предотвращении возникновения ожирения. В частности, было замечено, что эндогенное образование жиров из пищевых углеводов происходило в тех случаях, когда в составе пищи присутствовало значительное количество (более 500 г) углеводов. Главным виновником жировых отложений на бедрах, животе и ягодицах, по мнению ряда диетологов, являются сладкие напитки (лимонад, кокки, чай, кофе, какао) с калорийностью 450 ккал и более в сутки с повышенным содержанием рафинированных углеводов.

Роль отдельных функциональных ингредиентов в регуляции жирового обмена

В настоящее время накоплено большое количество данных, подтверждающих роль отдельных нутриентов и других физиологически активных соединений в регуляции жирового обмена и возникновении ожирения. Нередко повышенная тяга к пище и перееданию обусловлена лишь недостатком в ней необходимых макро- и микронутриентов (питьевой воды, витаминов группы *B*, пищевых волокон и т.д.). Напротив, сбалансированное по нутриентам питание, заметно снижает риск ожирения [51; 52; 70; 196; 235].

Перечень функциональных ингредиентов с доказанной способностью вмешиваться в энергетический, углеводный и жировой обмены, а также некоторые механизмы их участия в поддержании липидного гомеостаза представлены в табл. 23.

Таблица 23. Функциональные ингредиенты, участвующие в регуляции жирового обмена

<i>Ингредиент</i>	<i>Механизм действия</i>
Хром	Повышает чувствительность к инсулину, снижает уровень продукции инсулина, кортизола, глюкокортикоидов, увеличивает синтез глюкагона, снижает аккумуляцию жира
Кальций	Усиливает сжигание жира и уменьшает его отложение
<i>L</i> -карнитин	Улучшает использование жира в качестве топлива
Хитозан	Связывает в кишечнике и выводит из организма в неизменном виде значительные количества принятого с пищей жира.
Валин, лейцин, изолейцин, аланин	Служат альтернативным источником энергии. При достаточном поступлении в организм снижают аппетит
Аргинин, орнитин	Стимулируют образование гормона роста, помогающего сжигать жир и превращать его в энергию, увеличивают массу мышц.
Метионин	Участвует в регуляции жирового обмена в печени
Триптофан, 5-гидроокситриптофан	Предшественники серотонина и мелатонина, участвующих в регуляции жирового обмена
Липоевая кислота	Липотропное соединение
Витамины <i>C</i> , <i>B1</i> , <i>B2</i> , <i>B6</i> , <i>PP</i> , пантотеновая кислота	Участвуют в метаболизме жиров, снижают уровень липидов в органах и тканях
Растительные ферменты (бромелайн),	Способствуют сжиганию жира и похуданию
Красный перец, другие пряности, зеленый чай, танниновая кислота, гуарана	Повышают обмен веществ и снижают аппетит за счет присутствия в них аноректических субстанций
Пробиотики, пребиотики, синбиотики	Поддерживают и восстанавливают микробную экологию пищеварительного тракта и все процессы липидного обмена, которые находятся под регулирующим влиянием кишечной микробиоты

Несоблюдение принципов подбора продуктов питания и входящих в них функциональных ингредиентов с липотропным эффектом - одна из главных причин повышения в крови уровней глюкозы и липидов, увеличения массы тела, формирования ИР и ГИ.

Питьевая вода

Хорошо известно, что вода - это то соединение, без которого невозможны никакие процессы в живом организме. Уже указывалось, что вода является важнейшим фактором, поддерживающим энергетический гомеостаз за счет активного участия в жировом и углеводном обменах. Нередко человек начинает потреблять пищу, в то время как он нуждается лишь в воде. Поэтому важно, чтобы человек как можно раньше мог различать эти два ощущения. Ранние признаки жажды и голода, обусловленные недостаточным поступлением в мозг энергии, схожи и проявляются в изжоге и, так называемых, «голодных» болях в желудке. Прием воды (200 г для взрослого человека) при этих признаках стимулирует симпатическую нервную систему, выработку адреналина, норадреналина и мотилина (гормона пищеварительного тракта с эффектами схожими с таковыми серотонина), активизирует гормонзависимую липазу. В результате в течение 30-120 минут подавляется чувство голода, мозг обеспечивается гидроэлектрической энергией и АТФ, образующейся за счет расщепления жиров, осуществляемой активированной липазой. Предотвращение развития в организме человека дефицита питьевой воды позволяет смещать метаболический баланс с углеводов и белков в сторону расщепления жиров. При достаточном поступлении в организм воды все биохимические процессы в клетках идут в физиологическом режиме, поскольку биологические жидкости своевременно и в требуемых количествах поставляют в органы и ткани все необходимые нутриенты, ко-факторы метаболических реакций, кислород и удаляют образующиеся метаболиты и конечные продукты. Кроме того, вода, в силу доказанной ее способности превращаться в клетках головного мозга в гидроэлектрическую энергию, идущую для удовлетворения энергетических запросов мозга, способна снижать запросы организма в источниках энергии, связанных с углеводами, жирами и белками [Батмангелиди, 1997]. При стрессах мозговая ткань, как правило, нуждается в большем количестве энергии, плюс дополнительно при стрессе тело человека обезвоживается. Чтобы снять повышенную потребность мозга в энергии человек начинает усиленно питаться. Однако лишь 20% образующейся энергии идет на нужды мозговой ткани. Остальная ее часть аккумулируется, если она не тратится для осуществления физической работы. Дополнительное введение воды уменьшает потребности мозговой ткани в энергии из-за выше указанного механизма; напротив, в условиях дефицита поступления воды

наблюдается ухудшение насыщения периферических тканей кислородом. В этих условиях аэробные процессы, связанные с синтезом энергии, меняются на анаэробные. Это способствует накоплению в организме недоокисленных продуктов обмена, накапливающихся в жировой ткани [208]. Таким образом, хроническое обезвоживание, с одной стороны, приводит к гипоксии периферических тканей, стимулирующей отложение жира из-за избыточного образования продуктов анаэробного метаболизма. Метаболизация жира, напротив, способствует восстановлению объема жидкости в организме за счет образования из жира эндогенной воды. Для взрослого человека суточное потребление питьевой воды должно быть не менее 20 г; для детей и подростков - не менее 25 г на кг веса.

По мнению [25; 27], «по своей эффективности в качестве средства избавления от лишних килограммов вода превосходит весь арсенал фармацевтической и диетологической индустрии». Достаточная гидратация организма, исключение избыточной калорийности пищи, сбалансированность пищевого рациона по витаминам и минералам, увеличение физической нагрузки - вот те основные положения, реализация которых позволяет получать впечатляющие результаты в борьбе с ожирением [25; 128; 133].

Регуляторы кислотно-щелочного равновесия

В США определенное внимание в профилактике и лечении ожирения придают специально подобранным продуктам питания, прием которых способствует нормализации кислотно-щелочного равновесия в клетках и тканях. Существуют наблюдения, свидетельствующие, что сдвиг реакции крови от кислой в щелочную, способствует ожирению, возникновению ГБ, атеросклеротической дислипидемии. Это связывают с затруднением в этих условиях прохождения крови через капилляры. Примером продуктов, прием которых сдвигает pH крови в щелочную сторону, являются животные белки, продукты из пшеницы. В связи с этим рекомендуют в пищевой рацион включать такие продукты питания, которые, напротив, помогают изменять pH в кислую сторону (пиво, сухое вино, яблочный уксус, виноград, яблоки, клюква и соки из них, чай, кофе и другие). Сдвиг щелочной реакции крови в кислую сторону наблюдается при систематическом употреблении кукурузного масла (1 ст ложка в день), кукурузной каши, кукурузных лепешек. Изменение кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону отмечено при дефиците поступления в организм калия и магния. Ионы этих металлов активно связывают свободные ионы водорода, что восстанавливает кислотно-щелочное равновесие и поддерживает слабощелочную реакцию крови и других биологических жидкостей человека. Оправданным приемом коррекции кислотно-щелочного равновесия

является включение в пищевой рацион лиц, склонных к ожирению, специально подобранных минеральных вод и растительных продуктов [33; 53]. В последнее время большое внимание в качестве диетического фактора, контролирующего кислотно-щелочное равновесие в скелетных мышцах, уделяется β -аланину и дипептиду карнитину, в состав которого помимо указанной аминокислоты входит также гистидин. Показано, что в процессе физической нагрузки в скелетной мускулатуре накапливаются свободные радикалы и ионы водорода, что приводит к угнетению потребления энергии мышечной тканью. При повышении работы мышц, а также в условиях гипоксии в тканях развивается метаболический ацидоз, приводящий к нарушению передачи нервных импульсов и высвобождению кальция; снижается мышечная сила, замедляется скорость ее восстановления, возникает чувства усталости и боли в мышцах. Чем ниже уровень запаса карнитина в мышечной ткани, тем сильнее проявляются клинические признаки усталости. Напротив, прием карнитина или β -аланина (250-750 мг в день) заметно увеличивал запасы этого дипептида и работоспособность мышц. Эффекты этих двух диетических добавок на организм человека напоминали таковой креатин фосфата. Детализация механизма действия β -аланина и карнитина позволила установить, что в его основе лежит способность дипептида и входящей в него аминокислоты нейтрализовать активные радикалы и кислые продукты метаболизма, образующиеся при мышечной работе. Наилучшими источниками карнитина и β -аланина являются продукты животного происхождения, в особенности на основе мяса (например, грудные мышцы кур и индеек) [316].

Активаторы энергетического метаболизма

Включение в пищу активаторов метаболизма (прежде всего процессов окислительного фосфорилирования) и липолиза (лецитин, холин, фосфолипиды, липоевая кислота, инозитол, метионин, красный стручковый перец, зеленый чай, гуарана, L-карнитин, мелкопузырчатый фукус, кофеин, эфедра китайская, витамины группы B (рибофлавин, пиридоксин, никотиновая и пантотеновая кислоты), ионы хрома, железа, меди, другие витамины и микроэлементы) повышает обмен веществ, увеличивает скорость «сгорания» жира, снижает тягу к сладкому и желание делать перекусы перед основной едой, предотвращает развитие ожирения и/или способствует сбросу массы тела. Схожий эффект дает включение в пищевой рацион ананасов, бананов, томатов или БАД, содержащих 5-гидроокситриптофан, обладающих анорексигенным – снижающим аппетит - действием [73; 143; 235]. Следует заметить, что при включении в программы контроля массы тела эфедры, зарегистрированы случаи возникновения инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), острой почечной и печеночной недостаточности из-за

перевозбуждения нервной и ССС и прямого токсического эффекта гликозидов этого растения на клетки печени и почек [177]. По данным этого же автора использование пищевых добавок с кофеином, пиколинатом хрома, пищевой клетчаткой и/или хитозаном мало эффективно для снижения веса.

Макро- и микроэлементы

Имеется достаточно много данных, свидетельствующих, что поступление с пищей достаточных количеств ионов хрома снижает уровень глюкозы и жиров в крови, содержание в организме жировой ткани, увеличивает инсулин зависимое включение аминокислот в сердечные протеины и транспорт аминокислотных аналогов в клетки. Полагают, что в основе этих эффектов лежит связывание хрома с пептидом хромодулином, ответственным за активацию инсулиновых рецепторов и запуск ферментативных реакций, участвующих в нормализации углеводного и жирового метаболизма [196]. Еще в 1989 г было установлено, что прием футболистами 200 мкг пиколината хрома в течение 6-ти недель сопровождался заметным снижением веса игроков. Назначение 400 мкг этого же минерала пловцам на протяжении 24 (но не 12 недель) также приводило к уменьшению жира и массы тела спортсменов. Схожие результаты эффекта ионов хрома были получены и на обычных людях, а также в экспериментах на животных (свиньи, козы). Так, у коз, получавших корм, содержащий рафинированные углеводы и низкие концентрации хрома, в крови всегда обнаруживалось более высокое содержание глюкозы и инсулина по сравнению с контрольными животными, потребляющими нормальные количества хрома (спустя 20 месяцев у опытных животных на 33% увеличивалось количество глюкозы и на 200% циркулирующего в крови инсулина). Это сопровождалось увеличением массы тела животных, что связывают с антилиполитическим эффектом инсулина. Повышенный уровень инсулина у животных со сниженным содержанием в диете хрома также сопровождалось падением в организме уровня глюкагона. Поскольку этот гормон стимулирует липолиз, снижение количества глюкагона приводило к торможению липолиза, аккумуляции в организме жира и увеличению массы тела. У людей подобные эффекты при потреблении тех же количеств хрома отмечались после 24 недель наблюдения. Хром также изменяет в организме уровень кортизола при назначении глюкокортикоидов: внесение в пищу пиколината хрома приводило к заметному снижению уровня сывороточного кортизола. Это важно, поскольку известно, что кортизол увеличивает уровень циркулирующего в крови инсулина и увеличивает аккумуляцию жира в организме (у крыс с ожирением адrenaлэктомиа одновременно приводит к нормализации уровня инсулина и снижению аккумуляции жира). Глюкокортикоиды

(например, преднизолон), используемые при аллергии, воспалительных заболеваниях, астме могут приводить к развитию стероид - индуцированного диабета, проявления которого можно уменьшить назначением пиколината хрома. При этом одновременно происходит уменьшение содержания в крови инсулина. Таким образом, хром заметно улучшает глюкозотолерантность, повышает чувствительность к инсулину и продукцию глюкагона, снижает уровень инсулина и кортизола в крови. Все это ведет к подавлению аккумуляции жира. Схожие эффекты наблюдаются и при поступлении с пищей достаточных количеств ванадия, германия, также заметно усиливающих обмен веществ, прежде всего, усвоение углеводов [265].

Имеются указания, что ионы бора, присутствующие во фруктах, овощах, орехах, в сочетании с цинком участвуют в мобилизации жирных кислот из жировых клеток. Однако механизм этого процесса не установлен. В России до 70% населения испытывают постоянный дефицит в йоде. Установлено [196; 219], что у 15% лиц, склонных или страдающих ожирением, значительно замедлен основной обмен, что связывают со сниженной продукцией гормонов щитовидной железы. Известно, что активность липаз и их способность расщеплять ТГ на свободные ЖК и глицерин также регулируется гормонами щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин). Поскольку синтез тиреоидных гормонов в значительной степени определяется количеством ионов йода, железа, селена, цинка и хрома, становится понятным необходимость включения в пищевой рацион БАД и ФПП, содержащих необходимые количества этих микроэлементов для восстановления нарушений жирового обмена, водного баланса и снижения риска развития избыточной массы тела.

Селен является важнейшим генопротектором, блокирующим повреждение ДНК продуктами перекисного окисления липидов, металлами и регулирующим процессы их элиминации. С этим связана необходимость его включения в пищевой рацион лиц, склонных к ожирению [53; 219].

По мнению американских диетологов [368], кальций помогает бороться с полнотой за счет усиления сжигания жира в организме. Самым активным и хорошо усвояемым кальцием является кальций молока и молочных продуктов, рыбных костей и орехов. Позитивный эффект кальция на жировой обмен и снижение массы тела связывают с прямым эффектом этого минерала на клеточный метаболизм. Систематический прием фруктоолигосахаридов, улучшающих всасывание кальция из нижних отделов кишечника, одновременно благотворно влияет на ИМТ детей подросткового возраста. В последующие годы это позволяет избежать развитие ожирения [259; 260]. Имеются единичные наблюдения [376], что дефицит ионов меди в пищевом рационе крыс линии *Sprague-*

Dawley (9.0 ммоль вместо 102.2 ммоль/кг массы тела) на протяжении 4-х недель приводил к повышенной утилизации жира в качестве энергетического субстрата и снижению жировой массы экспериментальных животных. Ионы магния, цинка и меди активируют на поверхности адипоцитов рецепторы, связанные с липолитическими процессами в тканях [101].

Ненасыщенные жирные кислоты

Важную роль в усвоении пищевых жиров и предотвращении их избыточного накопления в организме играет присутствие в пищевом рационе такого липотропного соединения, как лецитин [53]. ПНЖК, поступаемые с пищей в организм в сбалансированном количестве, существенно влияют на липидный обмен, вмешиваясь в транскрипцию и экспрессию генов, участвующих в метаболизме жиров, в структуре клеточных мембран, синтезе и активности различных медиаторов стероидного и углеводного обменов. Особая роль в снижении риска ожирения принадлежит ω -3 жирным кислотам, поскольку их дефицит способствует развитию ГИ и ИР, что предрасполагает увеличению массы жировой ткани. Омега-3 жирные кислоты также подавляют активность ГМГ-КоА-редуктазы-одного из ключевых ферментов синтеза ХС. Накоплены данные, свидетельствующие, что ПНЖК (например, линоленовая кислота) способны подавлять процессы липогенеза, увеличивая активность жиромобилизующей липазы [53; 194; 490]. В этой связи заслуживают внимания данные биохимиков из Калифорнийского университета, показавших на модели лабораторных мышей, что присутствующая в составе природных жиров жирная кислота олеоилэтаноламид способна связываться с клетками нервных центров головного мозга, ответственных за чувство голода. При достаточном или избыточном поступлении в организм олеоилэтаноламида возникает чувство сытости, даже если на самом деле организм не получал достаточного количества энергии. Предполагается, что олеоилэтаноламид может стать основой новых препаратов для снижения веса.

Пищевые волокна и сахарозаменители

Прием с пищей достаточных количеств пищевых волокон (не менее 25 г в сутки) (неочищенный рис, овсянка, орехи, бобовые, фрукты, овощи, макаронные изделия и т.д.) существенно влияет на риск ожирения. Пищевые волокна создают чувство сытости, замедляют всасывание углеводов из тонкой кишки, делают их менее чувствительными к пищеварительным ферментам, уменьшают возможность их контакта со слизистой пищеварительного тракта, усиливают перистальтику в нижних отделах пищеварительного тракта, нормализуют кишечную микрофлору. Все это препятствует превращению углеводов в жировые отложения [351; 352; 368]. Регулируя процессы расщепления и

всасывания углеводов и жиров, пищевые волокна предотвращают развитие гипергликемии, уменьшают усвоение жиров в кишечнике, активируют эндогенное образование витаминов группы *B*, ускоряют опосредованную микроорганизмами рециркуляцию ХС, стероидных гормонов и желчных кислот. В последние годы для снижения риска развития и лечения ожирения все более широкое применение находит полисахарид хитозан, способный связывать в кишечнике и выводить из организма в неизменном виде значительные количества принятого с пищей жира. Наиболее целесообразно назначение хитозана лицам для поддержания у них сниженного веса. Следует иметь в виду, что хитозан, назначаемый в дозах более 3-6 г в сутки, может проявлять и неблагоприятные эффекты на человека из-за неспецифической способности связывать не только пищевые жиры, но и другие соединения (жирорастворимые витамины, ПНЖК, фосфолипиды и т.д.). Отмечаемое при длительном назначении пищевых волокон и других сорбентов уменьшение поступления в организм жирорастворимых витаминов (*A* и *E*) может служить причиной усиления окислительно-восстановительных процессов в тканях и повышать риск ожирения, ССЗ, СД, старения и других заболеваний.

БАД и ФПП с повышенным содержанием в них пшеничных, овсяных или ржаных отрубей, гемицеллюлозы, целлюлозы, пектина и/или лигнина при включении в пищевой рацион способствуют росту и размножению представителей симбиотической микрофлоры кишечника, коррекции дисбиотических нарушений в толстой кишке, нормализуют перистальтику, создают чувство насыщения и снижают массу тела. Для лечения и профилактики ожирения и запоров рекомендуется также потреблять морские водоросли в сочетании с лецитином и витамином *B*₆.

В качестве сахарозаменителя, введение которого в различные продукты питания вместо сахара заметно улучшает липидный обмен и приводит к умеренному снижению массы тела, следует указать на *D*-тагатозу. Замена этим углеводом 50% суточного потребления сахара рассматривается как перспективный прием снижения риска ожирения [413]. Следует отметить, что в отличие от пищеварительных ферментов, неметаболизирующих данный углевод, способность к ферментации *D*-тагатозы широка распространена среди кишечных и молочнокислых бактерий (энтерококки, лактобациллы, педиококки, лактококки, лейконостокки) [289].

С целью уменьшения негативных эффектов пищевых лектинов с инсулиноподобным действием для профилактики и лечения ожирения рекомендуется ограничивать прием зерновых и бобовых продуктов или использовать специальные виды углеводов, ловушек подобных лектинов. Связываясь с «вредными» лектинами пока они

находятся в просвете желудочно-кишечного тракта, эти углеводы предотвращают транслокацию лектинов в кровяное русло и, тем самым, предотвращают присоединение этих лектинов к рецепторам адипоцитов. Кроме того, подобные углеводы могут склеивать уже фиксированные лектины, способствуя их удалению со стенок жировых клеток. Примером таких лектинсвязывающих углеводов являются некоторые аminosахара (например, *N*-ацетил *D*-глюкозамин), способные блокировать лектины до того, как они сорбируются на клетки [102; 275].

Белки, пептиды, аминокислоты

Из молочной сыворотки в настоящее время выделен в значительных количествах белок лактоферрин, рекомендуемый для обогащения продуктов детского питания, молочных продуктов (в частности, сыров), для создания БАД с целью снижения риска ожирения. Лактоферрин, используемый для вышеуказанных целей (торговое название *BioPUREGMP*), представляет собой порошок, в котором этот молочный белок присутствует в высоко гликозилированной форме с содержанием сиаловой кислоты до 7-8%. Чистота препарата достигает 90%. *BioPUREGMP* ингибирует выработку секретов желудка, придает организму чувство насыщения, уменьшая тем самым аппетит и чувство голода. Эффект чувства насыщения при употреблении этого молочного препарата связан со способностью лактоферрина индуцировать образование холецистокинина - нейрпептида, участвующего в кратковременной регуляции частоты и объема принятия пищи. Основываясь на этих данных, в настоящее время на рынок выходятся продукты (жевательные резинки, безалкогольные рапитки) с *BioPUREGMP* для контроля веса человека и животных.

На модели крыс линии *Wistar* показано, что назначение животным белков и очищенных пептидов, изолированных из дрожжей, создает у них более быстрое ощущение насыщения, чем при приеме молочных белков или глютена пшеницы [334].

Сочетанное применение аргинина и орнитина позволяет уменьшить массу тела за счет стимуляции образования гормона роста. Этот гормон помогает сжигать жир и превращать его в энергию, усиливает силу мышц. Орнитин и аргинин, две из нескольких аминокислот, вовлеченных в синтез гормона роста, являются самыми популярными аминокислотными добавками в США. Они помогают похудению и улучшают форму тела. Оба эти процесса наиболее интенсивно протекают в ночное время, поскольку именно во время сна происходит наибольшая выработка гормона роста, мобилизующего жир и помогающего не только держать физическую форму, но и быть более энергичным. Обе аминокислоты принимают натошак вместе с соком, но не жидкостью, содержащей белки. Аргинин или орнитин рекомендуют также назначать лицам с повышенными физическими

нагрузками (спортсмены, танцоры и т.д.), поскольку доказано повышенное их выведение во время потоотделения. Желательно вводить в пищевой рацион лиц с обильным потоотделением также валин, изолейцин, лейцин. Дефицит в организме этих аминокислот способствует повышению аппетита.

Наиболее популярным липотропным средством, включаемым в состав большинства программ, связанных с ожирением, является *L*-карнитин. Эта аминокислота является необходимым фактором транспорта и митохондриального β -окисления длинноцепочечных ЖК, обеспечивает участие жиров в энергетическом метаболизме и проявляет другие эффекты (транспорт из митохондрий в цитоплазму ацетил-КоА, необходимого для синтеза ЖК; связывание и выведение из клеток токсических органических кислот-промежуточных метаболитов окислительных процессов, антиоксидантные свойства). В организме человека ежедневно в печени и почках синтезируется около 20 мг *L*-карнитина. Важнейшими кофакторами его эндогенного образования являются витамины *C*, *B*₆, *B*₁₂, ниацин, фолиевая кислота и ионы железа, при дефиците которых биосинтез карнитина существенно нарушается. В синтезе эндогенного карнитина принимают участие пять различных ферментов. Конечный этап биосинтеза происходит только в печени, почках и мозге, откуда карнитин транспортируется в скелетные мышцы и миокард. С обычным пищевым рационом (в особенности содержащем продукты питания, изготовленные из красного мяса) человек ежедневно получает до 50-100 мг карнитина, хотя потребности в нем взрослого человека составляет от 200 до 500 мг в сутки. Потребности резко возрастают при физических нагрузках, беременности, различных стрессовых ситуациях. При дефиците *L*-карнитина процесс окисления ЖК подавляется, что предрасполагает их накоплению в жировой ткани и плазме крови. Кроме того, *L*-карнитин является универсальным корректором и других метаболических процессов, связанных с синтезом энергии. Его присутствие в организме в необходимых количествах способствует образованию АТФ, повышает физическую работоспособность и выносливость, восстанавливает кислотно-щелочное равновесие крови, уменьшает образование кетокилот, активизирует аэробные процессы, угнетает анаэробный гликолиз, стабилизирует клеточные мембраны, способствует выведению аммиака из кровотока, превращению углеводов в гликоген. В настоящее время на рынке присутствуют две формы *L*-карнитина: тартрат *L*-карнитина (не гигроскопическая соль с приятным фруктовым вкусом), и *L*-карнитин кристаллический (гигроскопическое соединение). Обе формы хорошо растворимы в воде и идеально подходят для изготовления функциональных напитков [367]; их регулярный прием достоверно уменьшает массу тела, окружность талии и бедер, подкожно-жировой слой, улучшает

биохимические показатели липидного обмена. Пищевой рацион с высоким содержанием белка и жира способствует усиленному выведению *L*-карнитина из организма. Это, в еще большей степени, требует дополнительного приема данного функционального ингредиента.

Имеются указания, что назначение в течение трех месяцев таурина (0.5 г два раза в день) лицам пожилого возраста с повышенной массой тела приводило к снижению их веса и улучшало показатели углеводного и липидного обмена [251].

Включение в пищевой рацион крыс линии *OLETF* (модель СД-2 и ИР) аденозил-метионина значительно уменьшало вес животных [389].

Витамины

При хроническом дефиците поступления в организм витаминов группы *B* происходит активация пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы, что сопровождается повышением синтеза жирных кислот. Это является предрасполагающим фактором развития ГИ и ожирения. Витамины группы *B* (*B*₁, *B*₂, *B*₆) и липоевая кислота являются незаменимыми ко- факторами многих ферментов, участвующих в утилизации глюкозы, в реакциях гликолиза, цикла Кребса, образования энергии и промежуточных субстратов, необходимых для нормального функционирования организма. Витамин *B*₅ является важным ко -фактором β-окисления ЖК. Среди витаминов, препятствующих образованию лишнего веса, следует упомянуть также витамин *C* и витамин *PP* (ниацин). Их поступление в организм в необходимых количествах снижает уровень липидов крови; неплохие эффекты по снижению массы тела отмечаются при систематическом приеме БАД или ФПП, содержащих комплекс триптофана и витамина *C* [142; 235]. Для нормализации липидного обмена в подкожно-жировой клетчатке местно рекомендуется использовать косметические средства, содержащие ретинол (витамин *A*), стимулирующий клеточный обмен, уменьшающий накопление жира в адипоцитах и тормозящий их пролиферацию и дифференциацию.

В России для профилактики ожирения выпускается хлеб, не содержащий муки и дрожжей. В его состав входят зародыши семян пшеницы и отруби, а также витамины группы *B*, витамины *E* и *PP*, минералы кальций, марганец, хром, кремний, селен и др. Употребление в пищу этого хлеба нормализует обменные процессы, снижает уровень ХС и ТГ в крови. Сиропы «зеленый чай и ананас на сахарозаменителях», «гранат и грецкий орех на фруктозе» также способствуют сжиганию жиров и нормализации веса. Наличие в сиропе фермента бромелайна из ананаса является одним из функциональных ингредиентов, позволяющих контролировать массу тела лиц, склонных к ожирению. Выпускаемые российскими и зарубежными фирмами белково-витаминно-минеральные

коктейли, содержащие обезжиренную муку из зародышей пшеницы, семена амаранта и тыквенные семена, а также специально подобранную смесь витаминов, макро- и микроэлементов, катехинов в разных сочетаниях рекомендуются включать в состав диет для контроля и снижения веса, а также в качестве продуктов спортивного питания. Во Франции и России выпускается кофе для похудения, в состав которого помимо кофе «арабика» включены различные олигосахариды, экстракты пшеницы и люпина, *L*-карнитин, витамин *PP*, аспарагинаты хрома в том или ином сочетании. Систематическое потребление кофе для похудения уменьшает аппетит и позволяет поддерживать постоянный вес.

Роль микробиоты пищеварительного тракта в энергетическом, липидном обменах и развитии ожирения

В настоящее время, является хорошо установленным фактом, что многие физические, химические и биологические факторы, воздействующие на организм человека, способны вызывать различные побочные реакции, включая дисбаланс в нормальных микробиоценозах человека. Возникающие микрoэкологические нарушения нередко служат запускающим механизмом развития, а в последующем и прогрессирования разнообразных патологических процессов. Дисбиотические проявления проявляются в изменении абсолютной численности анаэробных и других бактерий, их видового состава, ареала обитания представителей отдельных видов и штаммов, нарушении дрейфа микробных генов между особями и микробными популяциями, спектра и количества образуемых метаболитов. Реакции эукариотических клеток органов и тканей организма хозяина на эти микрoэкологические нарушения разнообразны по времени возникновения и степени выраженности и зависят от того, какая группа микроорганизмов в симбиотической системе «хозяин и его микрофлора» подверглась изменениям, насколько глубоки отклонения от состояния равновесия и есть ли условия возвращения в исходное состояние. По данным Российской АМН почти у 90% населения России отмечаются такие нарушения в составе микробиоты пищеварительного тракта, которые позволяют говорить о наличии выраженных микрoэкологических нарушений (дисбиозе). В качестве первичных стрессовых реакций на воздействие неблагоприятных факторов является снижение количества бифидобактерий, лактобацилл, увеличение числа аэробных энтеробактерий. В последующем, при продолжении воздействия стрессовых агентов, микрoэкологический дисбаланс затрагивает и другие группы симбиотических и оппортунистических микроорганизмов. Перечень клинических синдромов и патологических состояний, первые этапы патогенеза которых могут быть связаны с

дисбиотическими нарушениями в микробиоте желудочно-кишечного тракта, в настоящее время широк и имеет тенденцию к увеличению [234; 243; 502].

Накоплено значительное количество экспериментальных данных и клинических наблюдений, свидетельствующих, что ожирение может быть связано с микробиологическими нарушениями в пищеварительном тракте, в том числе вызванными несбалансированным питанием [243; 274].

Многие кишечные бактерии (энтеробактерии, бактероиды, вейеллонеллы, спирохеты и другие) содержат в своей клеточной стенке бактериальные липополисахариды (*LPS*), которые обладают широким спектром биологических эффектов на организм хозяина. Продуцентами более 90% *LPS*- эндотоксина, присутствующего в кишечном содержимом, являются факультативно - аэробные грамотрицательные энтеробактерии кишечника. Будучи в просвете пищеварительного тракта, *LPS* не оказывает на организм негативного воздействия. Однако, проникнув в ткани и органы через портальную вену, *LPS*, достигнув клеток –мишеней способен заметно изменять физиологические функции и метаболические реакции организма. Бактериальный *LPS* в зависимости от концентрации различным образом влияет на количество потребляемой пищи, активность липопротеинлипаз в мышцах и других тканях, на содержание ЛПНП, ненасыщенных ЖК и ТГ в плазме крови, синтез ЖК в печени, баланс клеточного гликогена. Позитивные и негативные эффекты *LPS* на различные функции и реакции реализуются через действие разнообразных медиаторов, высвобождающихся из гуморальных и клеточных источников. Перечень подобных медиаторов в настоящее время превышает 20. Наиболее изученными и важными медиаторами действия *LPS* на макроорганизм являются гистамин, серотонин, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, разнообразные свободные радикалы. *LPS* -эндотоксины вмешиваются в работу калликреин-кининовую систему организма хозяина, в синтез и деградацию опиоидных пептидов (эндорфинов). Многие из перечисленных медиаторов, как известно, участвуют в регуляции водного баланса, центральной и местной гемодинамики, гипо- и гипергликемии, АД, антистрессовых и других реакций. Поскольку при микробиологических нарушениях уровни *LPS*-продуцирующих микроорганизмов в пищеварительном тракте заметно возрастают, создаются возможности его выхода за пределы кишечника. Усиленное образование под влиянием *LPS* различных вазоактивных медиаторов, свободных радикалов, продуктов свободно- радикального окисления, лейкотриенов нарушает углеводный, липидный, энергетический обмены, повышает риск ожирения, СД- 2, АГ, атеросклероза [243]. В этой связи становится объяснимым, почему назначение пребиотиков животным, находящимся на диете с повышенным содержанием

жира, восстанавливало численность бифидобактерий, снижало эндотоксимию, уровень провоспалительных цитокинов, массу жира, улучшало глюкозотолерантность и глюкозоиндуцированную секрецию инсулина. В контрольной группе животных (не получавших пребиотика) коррекции показателей нарушенного липидного обмена не наблюдалось. [307; 308; 310].

Некоторые представители симбионтной кишечной микробиоты способны регулировать количество потребляемой пищи, воды и вес тела путем продукции определенных соединений. На протяжении более десяти лет группа японских исследователей [524] изучала аноректические субстанции, синтезируемые аэробными кишечными бактериями. Из фекалий и мочи безмикробных и конвенциональных крыс и мышей, получавших схожую по составу пищу (набор аминокислот, витаминов, минеральных солей, глюкозу, низкомолекулярные ЖК), была изолирована и очищена аноректическая субстанция, каждая единица (по активности) которой содержала 0,35 мг белка и 0,22 мг нейтральной гексозы. Так как количество этой субстанции в экскретах у конвенциональных и безмикробных животных резко различалось (соответственно 4.0 ± 1.6 ед и 0.3 ± 0.28 ед), авторы сделали заключение, что кишечная микробиота несет основную ответственность за десятикратное различие в выходе субстанции, участвующей в регуляции аппетита и веса животных. При скармливании животным пищи с повышенным содержанием белка ее выход увеличивался. Параэнтеральное введение крысам очищенной субстанции показало, что наиболее стойкая потеря аппетита у крыс наблюдалась в течение первых четырех часов после однократной инъекции. На модели различных линейных крыс, включая линию *Zucker(fa/fa)*, склонных к ожирению, было установлено, что однократное внутриперитонеальное введение 0.7 ед /100 г веса аноректической субстанции почти вдвое снижало количество съеденной животными за день пищи.

В США недавно запатентован продукт функционального питания на основе штаммов *L.reuteri PR202* или *L.fermentum NM316*, выделенных из фекалий человека, обладающих повышенной способностью утилизировать простые углеводы, крахмалы и олигосахариды (в пересчете на глюкозу более 1.2 г/л/час). Обе культуры обладали устойчивостью к низким значениям *pH* и желчным кислотам. При метаболизации углеводов лактобациллы образовывали неадсорбируемые и неперевариваемые кишечными ферментами микробные полисахариды. При оральном назначении этих лактобацилл в виде йогурта через 40 дней потребления отмечалось снижение массы тела в среднем на 10%; одновременно снижалось количество потребляемой пищи. Авторы изобретения [511] рекомендуют использовать изолированные ими штаммы для профилактики и лечения ожирения, СД-2 и ГХС.

Известно, что отдельные представители кишечной микробиоты в процессе метаболизации аминокислоты триптофана образуют серотонин [242]. Этот амин, как уже указывалось, является одним из основных соединений, регулирующих чувство голода и насыщения. Дефицит поступления с пищей триптофана, или микрoэкологические нарушения в кишечном тракте могут приводить к развитию серотониновой недостаточности [30] и, как следствие, повышать риск ожирения.

Исследователи из Вашингтонского университета в США [271; 273; 414; 526; 557] обнаружили, что в толстом кишечнике мышей с наследственной формой ожирения заметно снижена по сравнению с обычными животными доля бактериоидов, и, напротив, увеличено содержание клостридий и эубактерий (группа *Firmicutes*). У мышей с ожирением также обнаруживается повышенное количество архибактерий - метаногенов. Введение безмикробным мышам кишечной микрофлоры, взятой от мышей с ожирением, сопровождалось резким нарастанием веса животных и не влияло на их аппетит. Быстрое увеличение массы тела мышей с микробиотой, взятой от «толстых» животных, авторы объясняют более эффективным усвоением пищи. Используя в качестве модели безмикробные, гнотобиотические и конвенциональные животные (грызуны), было показано, что скормливание конвенциональным мышам высококалорийной пищи (так называемой «западной диетой» с содержанием жира до 20%) приводило к развитию ожирения этих животных через 8 недель. Напротив, безмикробные животные в этих условиях не увеличивали свой вес. Используя молекулярные методы исследования микробной экологии, удалось установить, что у животных с ожирением заметно снижалось количество бактериоидов с одновременным увеличением представителей клостридий и эубактерий. По мнению авторов, конвенциализация мышей сопровождается не только увеличением жира почти на 60% по сравнению с контрольными безмикробными животными, но и приводило к повышенной аккумуляции энергии, что, в свою очередь, вело к стимуляции липогенеза в печени. Вновь синтезируемые триглицериды печени накапливались в адипоцитах за счет липопротеин липазы. Кишечная микрофлора способна регулировать образование в эпителиях кишечника ингибитора этой липазы. А именно этот ингибитор является одним из ключевых модуляторов микроорганизм-индуцированного увеличения накопления жира. Оказалось, что молодые взрослые конвенциональные животные имели на 40% больше жировой ткани по сравнению с безмикробными мышами, хотя обе группы животных получали одинаковую обогащенную полисахаридами диету; при этом конвенциальные животные съедали меньший объем пищи. Объяснением этому является способность кишечной микробиоты образовывать дополнительное количество энергии за счет утилизации неперевариваемых пищевых

полисахаридов. Имплантация безмикробным животным микрофлоры слепой кишки, взятой от конвенциональных доноров, увеличивало у них содержание жира до уровней эквивалентных конвенциональным мышам. Это увеличение жировой ткани скорее связано с увеличением размеров адипоцитов, чем усиленным размножением последних. ТГ, высвобождаемые печенью в кровяное русло, захватываются адипоцитами с помощью механизмов, в которых участвует липопротеин липаза (*LPL*). Микробиота подавляет экспрессию у эпителиальных клеток кишечника способность продуцировать ингибитор «*LPL*». Это приводит к ускорению синтеза адипозного фактора (*Fiaf*). Сопоставление безмикробных и конвенциональных мышей позволило обнаружить, что *Fiaf* является физиологически важным регулятором активности *LPL in vivo* и ключевым модулятором индуцированного микробиотой накопления жира [273]. Колонизация безмикробных мышей бактероидами (*B. thetaiotaomicron*) также позволила выявить заметное увеличение продукции липазо-связанного белка в поджелудочной железе, который принимает участие в процессах сорбции липидов в кишечнике за счет деструкции триацилглицеролов, усиления образования ко-фактора липазы и белков, транспортирующих ЖК в клетки. Наличие бактероидов в пищеварительном тракте мышей усиливало также образование и активность аполипопротеина *A-IV*, обеспечивающего выход вновь синтезированных триацилглицеролов из энтероцитов.

Штаммы *B. thetaiotaomicron*, составляющие большую часть индигенной грамотрицательной анаэробной кишечной микробиоты человека, индуцируют также образование медиаторов, повышающих абсорбцию пищевого триацилглицерина и подавляющих экспрессию синтеза эпителиальными клетками кишечника одного из представителей семейства ангиопоэтинов (*ANGPLT4*). Последний подавляет активность липопротеин липазы, фермента ответственного за поступление и накопление в адипоцитах ЖК, высвобождающихся при расщиплении триацилглицерина. Эти данные позволили предположить, что кишечная микробиота может выступать в качестве регулятора поступления и накопления в жировой ткани липидных соединений [557]. Кроме того, присутствие в кишечнике симбионтной микрофлоры активизировало метаболические процессы в эукариотических клетках, что также способствует более эффективной утилизации нутриентов [377].

Включение в диету мышей продуктов с повышенным содержанием жира приводило не только к развитию у животных хронического воспаления, ИР и ожирения, но и сопровождалось метаболической эндотоксимией (заметным увеличением уровня бактериального *LPS* –эндотоксина в плазме крови) и снижением содержания бифидобактерий в слепой кишке [307]. Эпидемиологические исследования показали, что в

районах США, где выявляется наибольшее число детей с повышенной массой тела, в фекальном содержимом детского населения, как правило, обнаруживаются сниженные количества бифидобактерий (*B.longum* и *B.breve*) [устное сообщение Isolauri E., 2007]. Изучение микробной экологии больных с ожирением выявило наличие у них дисбактериоза кожи, что проявлялось присутствием на поверхности и в глубоких ее слоях необычно высокого содержания патогенных стафилококков и также микроорганизмов с выраженной гемолитической активностью. У всех лиц, страдающих ожирением, всегда отмечается дисбаланс микробной экологии толстого кишечника, выражающийся в снижении содержания бифидофлоры и более высокой пропорции по сравнению с нормой условно-патогенных энтеробактерий и стрептококков [73; 208; 243]. Анализ состояния кишечной микрофлоры 16 добровольцев с повышенной массой тела показал, что в их микробиоте по сравнению с контрольными (худыми) людьми отмечались изменения, напоминающие таковые у «толстых» мышей (повышенное на 20% содержание бактерий группы *Firmicutes* и пониженное на 90% - группы *Bacteroidetes*) [271; 273; 557].

Основываясь на данных литературы и собственных исследованиях, авторы [377] впервые высказали гипотезу, что эпителиоциты кишечника активно участвуют в процессах глюконеогенеза, а выраженность последнего в значительной степени определяется состоянием кишечной микробиоты. Ферментация сложных углеводсодержащих полимеров кишечными микроорганизмами способствует увеличению поступления из кишечника в кровь значительных количеств простых углеводов. А это, в свою очередь, тормозит использование жиров в качестве источников энергии и соответственно снижает уровень глюконеогенеза. Постулировано [414; 526], что индивиды различаются по составу и интенсивности работы их кишечных биореакторов и что микробиота влияет на их энергетический баланс. Относительно более эффективные биореакторы будут способствовать накоплению энергии (ожирению); напротив, менее эффективно работающие реакторы будут способствовать похуданию (эффективность авторы понимают в этом случае как энергообразующий и энергосберегающий потенциал индивидуальной микрофлоры относительно съеденной пищи).

На важную роль кишечной микрофлоры в регуляции углеводного и энергетического обменов указывают также данные, что для образования 30 г микробной биомассы в толстой кишке требуется энергия, высвобождающаяся при ферментации 100 г углеводов [352].

В кишечнике людей (аборигены Новой Гвинеи, австралийцы европейского происхождения) выявлены азотфиксирующие микроорганизмы, способные связывать атмосферный азот и, тем самым, создавать запас этого необходимого элемента для

адаптации к белковой недостаточности. Способность к микробному образованию белка из атмосферного азота в пищеварительном тракте может оказывать влияние на пищевое поведение человека, состав и объемы потребляемой им пищи [95].

Поскольку окислительный стресс является важным фактором развития нарушений углеводного и жирового метаболизма, проявление многими представителями нормальной микробиоты пищеварительного тракта антиоксидантных свойств, улучшает как местный (в кишечнике), так общий антиоксидантный статус организма (увеличение содержание глутатиона; снижение продукции α -TNF, β -IL, iNOS и т.д.). Уменьшение негативных последствий окислительного стресса симбионтной микрофлорой можно рассматривать, как еще один дополнительный механизм, посредством которого кишечная микробиота снижает риск ожирения и гиперинсулинемии [341].

Таким образом, основываясь на представленных выше результатах, при расчетах калорийности пищи с целью снижения риска ожирения не следует основываться лишь на содержании в ней углеводов, жиров и белков. Необходимо учитывать сбалансированность пищевого рациона и по другим многочисленным функциональным макро- и микронутриентам. Способность кишечной микробиоты влиять на скорость и величину общего энергообразования за счет метаболизации пищевых и эндогенных субстратов, а также энергетические потери, связанные с восстановлением пула микроорганизмов, также следует принимать во внимание. Коррекция микрoэкологических нарушений пробиотиками, пребиотиками и синбиотиками должна стать обязательным компонентом всех программ контроля массы тела и борьбы с ожирением [208; 243; 271; 273; 377].

Для ускоренного восстановления микробиоты кишечника используют кишечный лаваж, позволяющий удалять просветную и сохранять микрофлору мукозного слоя кишечника. Дополнительно одновременно рекомендуется назначать пробиотики на основе бифидобактерий и молочнокислых микроорганизмов [208]. Использование в диетотерапии больных с ожирением препаратов сои, содержащих бифидогенные факторы, или соевых продуктов, ферментированных бифидобактериями (соевое молоко, бифисоин), оказывает положительное влияние на многие показатели липидного обмена: снижается уровень ТГ, общего холестерина (ОХС) и β -липопротеидов плазмы крови, возрастают уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при достоверном снижении ЛПОНП. Все это коррелировало с увеличением активности липазы жировой ткани. Наряду с нормализацией липидного обмена, отмечалось снижение массы тела (за счет потери жира), АД, улучшались показатели деятельности ССС. Соевое молоко давало более выраженный эффект по сравнению с бифисоином. Назначение соевых препаратов больным с ожирением заметно уменьшало микробиологические проявления дисбаланса микрофлоры

толстой кишки, что проявлялось в нормализации содержания бифидобактерий, стрептококков и кишечных палочек. Одновременно снижалось и микробное обсеменение кожи несвойственными для здорового человека микроорганизмами [73]. Скармливание белым крысам танниновой кислоты (45 мг на 100 г массы тела), одного из самых распространенных пищевых компонентов чая и других растительных продуктов, приводило к потере их массы тела на 22% после 21 дня применения. Одновременно в фекалиях всех животных, обработанных танином, отмечались отчетливые позитивные изменения в количестве и составе аэробных колиморфных бактерий (в частности, резко увеличивалось содержание *E.coli*) [489].

Исследования механизмов участия инулина и других фруктоолигосахаридов в метаболизме липидов и уменьшении массы тела животных и человека показали, что прием этих фруктанов значительно усиливал чувство насыщения, снижал чувство голода, тормозил процесс липогенеза в печени (уменьшались синтез и секреция ТГ, падала активность ферментов, участвующих в синтезе ЖК и других липидов). При микробной метаболизации фруктанов, в толстой кишке происходило увеличение содержания пропионовой кислоты, которая тормозила эндогенный синтез ЖК из ацетата за счет предотвращения его проникновения в клетки печени. Кроме того, потребление с пищей фруктанов приводило к увеличению в пищеварительном тракте глюкагон схожих пептидных гормонов (*GLP-1*), регулирующих высвобождение инсулина и обладающих аппетит регулирующим действием. *GLP-1*-пептид, продуцируемый эндокринными L-клетками кишечника, и является ключевым пептидом, регулирующим толерантность к глюкозе, продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы, передачу информации о чувстве насыщения из пищеварительного тракта в мозг. Оказалось, что прием с пищей одиглофруктозы вдвое увеличивает количество подобных клеток в проксимальном отделе толстой кишки, что заметно увеличивало синтез этого пептида, его концентрацию в плазме крови и положительно модулировало липидный и глюкозный метаболизм. Это, в конечном счете, значительно снижало аппетит, потребление пищи, массу тела и содержание жировой ткани. [262; 293; 306; 310; 408].

Другие немедикаментозные приемы снижения риска ожирения

Физические упражнения, сопровождающиеся увеличением частоты пульса до 130-160 уд/мин (в зависимости от возраста), и поддержание достигнутой интенсивности, по крайней мере, в течение 10-20 минут, способствуют переключению энергетического метаболизма с углеводного на жировой. Это ведет к более активной утилизации жировой ткани [53]. Физические нагрузки в значительной степени определяют количество лептина, синтезируемого в адипоцитах. Согласно данным шведских исследователей в процессе

физической нагрузки в мышцах образуются соединения, активизирующие фермент (гормончувствительная липаза), разлагающий жир. Эта липаза начинает работать лишь после физической нагрузки (например, часовой прогулки) и сохраняет свою активность в течение 12 часов. При регулярных нагрузках (прогулках) активность сжигающего жиры фермента становится более продолжительной. Исходя из этого, в любую программу, связанную с контролем массы тела, рекомендуется включать дозированные физические упражнения.

Глава 4. Инсулиннезависимый сахарный диабет и функциональное питание

Сахарный диабет (СД) - группа хронических заболеваний, характерным признаком которых является повышенное содержание в крови сахара (глюкозы). Это повышение является результатом дефектов секреции инсулина из поджелудочной железы, неэффективности его действия в клетках периферических тканей или обоих этих факторов [553]. При СД может наблюдаться как гипо-, так и гиперинсулинемия.

Углеводный обмен и его регуляция у человека

Согласно современным представлениям наиболее важными источниками энергии для человека являются углеводы, которые обеспечивают 40-50% его потребности в ней. В так называемой европейской диете 20-50% энергии образуется за счет метаболизации крахмала (амилоза, амилопектин) (таблицы 24, 25), 9-27% - за счет утилизации простых углеводов (моно- и дисахариды).

Таблица 24. Содержание общего и резистентного крахмалов в некоторых продуктах

Продукт питания	Общее содержание крахмала (г /100 г сухого материала)	Содержание резистентного крахмала г / на 100 г общего крахмала
Белый хлеб	77	1.2
Кукурузные хлопья	78	3.8
Овсяная каша	65	3.1
Вареный картофель, в горячем виде	74	6.8
Вареный картофель, в холодном виде	75	13.3
Макаронны	79	6.3
Горох вареный	20	25

Таблица 25. Содержание амилозы и амилопектина в крахмалах различного происхождения

Происхождение крахмала	Амилоза, %	Амилопектин, %
Кукуруза	24	76
Картофель	20	80
Рис	18.5	81.5
Пшеница	25	75

Примечание: Амилопектин подвергается более быстрому расщеплению амилазами, что повышает гликемический индекс продукта

Тонкий кишечник млекопитающих, включая человека, эффективно сорбирует простые углеводы (например, глюкозу и галактозу) и гидролизует многие дисахариды (например, сахарозу, лактозу и мальтозу) до моносахаров. В верхних отделах

пищеварительного тракта также осуществляется гидролиз крахмалов до мономеров глюкозы. Гидролитическое расщепление других полисахаридов и гликозидов в этой области крайне ограничено из-за отсутствия многих гликозилгидролаз в поджелудочном соке и в пищеварительном соке тонкой кишки [377]. Переваривание крахмала начинается во рту за счет α -амилазы слюны, и наиболее активно осуществляется в тонком кишечнике за счет α -амилаз панкреатического сока. Энтероциты кишечника выделяют гидролитические ферменты, расщепляющие мальтоолигосахариды и дисахариды в свободные моносахариды (глюкоза, галактоза, фруктоза, тагатоza). На скорость переваривания крахмала влияет присутствие в пищевом продукте целлюлозы, растворимых пищевых волокон, которые, образуя гели, или другим путем затрудняют взаимодействие амилаз с субстратом. Глюкоза, как свободная, так и присутствующая в перевариваемых полимерах, один из самых главных источников энергии для организма человека. После приема глюкозы или крахмала максимальный уровень глюкозы достигается в крови через 20-30 мин; в течение последующих 90-180 мин ее уровень снижается из-за ее поглощения различными тканями под влиянием инсулина. Моносахариды, образовавшиеся в тонкой кишке, через портальную вену попадают в печень. Глюкоза в печени превращается в гликоген. Фруктоза преимущественно в печени также метаболизируется в гликоген. При поступлении в тонкую кишку в больших количествах фруктоза (до 30-40% объема), также как и галактоза, вначале метаболизируются в слизистой кишки в лактат, который всасывается и поступает в печень. Поскольку этим моносахарам для поступления в печень требуется пройти дополнительный этап метаболизации их эффект на уровень глюкозы в крови значительно более слабый, чем при употреблении глюкозосодержащих продуктов питания. В присутствии алкоголя проникновение галактозы в печень заметно ингибируется, что приводит к транзиторному увеличению количества этого углевода в крови. Превращение глюкозы в гликоген происходит и в клетках скелетной мускулатуры. У взрослого мужчины общий объем аккумулированного в клетках гликогена может достигать 400-500 г.

Значительные количества сложных углеводовсодержащих соединений, неперевариваемых в тонкой кишке (резистентные крахмалы, целлюлоза, многие олигосахариды, ксилан, пектин, сахароспирты, полисахариды и другие), поступают в толстый кишечник, где они частично или полностью метаболизируются кишечной микрофлорой. Лактоза и, в меньшей степени сахароза и другие дисахара, могут частично или полностью не перевариваться и не всасываться в тонкой кишке из-за сниженной активности соответствующих ферментов и поступают в толстую кишку, где подвергаются

ферментации анаэробными микроорганизмами. Микробиота толстой кишки (прежде всего, представители рода *Bacteroides*), продуцирует десятки и сотни различных белков и ферментов, распознающих, деградирующих и ферментирующих широкий круг полисахаридов различной структуры (ксилан, псиллин, разнообразные растительные полисахариды и другие) с образованием пировиноградной кислоты, ЛЖК и газов (водород, аммиак, углекислый газ). Главными ЛЖК, образующимися в этой области, являются ацетат, пропионат, бутират (у человека в содержимом толстой кишки они присутствуют в молярном соотношении 70:20:10 в количестве 70-120 мМоль) [242; 258; 311]. Помимо способности гидролизовать растительные полисахариды, бактериоиды активно деградируют также разнообразные гликаны (гликоконъюгаты), синтезируемые специализируемыми клетками кишечника (хондроитин сульфат, муцин, гиалуронат, гепарин и другие). Например, расщепление хондроитин сульфата и гиалуроновой кислоты до дисахаридов штаммами *B. thetaiotaomicron* осуществляется за счет действия двух хондроитин лиаз; образовавшиеся дисахариды под действием β -глюкоронидазы затем расщепляются до моносахаридов [377]. Для расщепления муцинов и гликофинголипидов, имеющих высокий молекулярный вес, требуется участие бактериальных гликозидаз, продуцируемых представителями нескольких бактериальных видов (например, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*), каждый из которых образует отдельные, но не все необходимые для этого гидролазы. Продукты, образующиеся в процессе микробной ферментации, используются как источники энергии, азота и углерода для прокариотических и эукариотических клеток. Так, для накопления 30 г биомассы бактерий в толстом кишечнике требуется энергия, которая высвобождается при утилизации 100 г углеводов. У жвачных животных микробные ЛЖК обеспечивают до 70% всех энергетических потребностей. У человека, находящегося на европейской диете, ежедневно микробной ферментации подвергаются 50-60 г различных углеводсодержащих соединений. ЛЖК микробного происхождения, пассивно всасываясь в слепой и толстой кишках, покрывают до 10-15% общей суточной потребности человека в энергии. Масляная кислота преимущественно метаболизируется в эпителиоцитах пищеварительного тракта. В процессе образования кетоновых частиц или окисления кислородом до углекислого газа из этой кислоты выделяется энергия, обеспечивающая 60-70% потребности в ней у эпителиальных клеток толстой кишки. На модели колоноцитов в опытах *in vitro* показано, что присутствие и метаболизация бутирата, заметно подавляет окисление глюкозы. Пропионат транспортируется через воротную вену в печень, где он выступает в качестве важного предшественника в процессах глюконеогенеза. Ацетат преимущественно поступает в клетки периферических тканей (скелетную и сердечную

мышцы, адипоциты жировой ткани), где он используется в энергетических и пластических процессах. Согласно расчетам количество энергии, образующейся при микробной ферментации углеводов, составляет 2 ккал/г, что вдвое меньше, чем при переваривании углеводов в тонкой кишке. Растворимые полисахариды типа гомоцеллюлозы (пектин, инулин, арабиноксиланы, галактаны и др.), полиолы (сорбит, ксилит и др.), олигосахариды (фруктоолигосахариды, раффиноза, стахилоза, галактоолигосахариды и др.) обычно медленно, но полностью ферментируются кишечными микроорганизмами. Резистентные крахмалы, целлюлоза, нерастворимая гемицеллюлоза ферментируются медленно и не полностью.

Основными предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза в печени является лактат, пируват и аланин. Пируват и лактат утилизируются за счет митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса, превращающего их в ацетил-СоА. Глюкоза затем транспортируется в кровь и с нею поступает во все клетки тела, преобразуясь в них в энергию. Дальнейшие пути образования энергии из пищевых углеводов вообще одинаковы: они метаболизируются до воды и углекислого газа через цикл лимонной кислоты. У здорового человека гомеостаз глюкозы поддерживается натошак за счет гликогена в печени, а после еды – за счет всасывания глюкозы пищи из кишечника. Скорость образования и всасывания глюкозы в пищеварительном тракте зависит от многих факторов (количества в продуктах питания быстро или медленно усвояемой глюкозы, уровня инсулиноподобных полипептидов, других факторов). Следует иметь в виду, что ЛЖК, помимо роли источника энергии для прокариотических и эукариотических клеток, являются важными регуляторами водно-солевого обмена (в первую очередь, натрия и хлора), скорости кровотока в сосудах (особенно кишечника), пролиферации и дифференциации различных клеток [71; 351; 352; 377].

Проникновение глюкозы в клетки осуществляется благодаря действию специального гормона поджелудочной железы инсулина, который «подобно ключу» открывает клетку для прохождения в нее глюкозы. Выраженность секреции инсулина регулируется внутриклеточными и внеклеточными механизмами и зависит от уровня глюкозы в крови, природы и количественного содержания в пище других углеводов, белка, некоторых аминокислот, липидов, пищевой клетчатки, определенных микронутриентов, технологии пищевого продукта. Глюкоза является главным регулятором секреции инсулина; с увеличением ее концентрации в крови, продукция инсулина увеличивается. Регулирующее действие глюкозы определяется не самой глюкозой, а ее метаболитами, образующимися в процессе фосфорилирования этого моносахарида глюкокиназой. Метаболизация глюкозы непосредственно в β - клетках

поджелудочной железы сопровождается повышением содержания внутриклеточного кальция, также активно участвующего в процессах секреции инсулина. Продукция инсулина также регулируется различными гормонами (гастрин, секретин, холецистокинин, глюкагон, кортизол, тироксин, гормоны гипофиза) и нейротрансмиттерами (адреналин, норадреналин, соматостатин, ацетилхолин) [71; 100; 107; 138; 351; 399; 415; 472; 473; 539].

Инсулин – полипептид, в состав которого входят две цепи аминокислотных остатков (*A* и *B*); цепи ковалентно связаны между собой двумя дисульфидными связями (у цепи *A* имеется еще одна дисульфидная связь). В состав молекулы инсулина входит 51 аминокислотный остаток 16 различных аминокислот. Молекулярная масса молекулы инсулина составляет 6000 *Da*. Инсулин синтезируется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы в виде предшественника –пропроинсулина (молекулярная масса 11500 *Da*), который затем преобразуется в проинсулин (молекулярная масса 9000 *Da*). После воздействия специальной трипсиноподобной протеиназы из молекулы проинсулина образуется собственно гормон инсулин и, так называемый, *C*-пептид. Образовавшиеся молекулы инсулина и *C*-пептида депонируются в секреторных гранулах островков Лангерганса, из которых они секретируются в печеночную вену. Синтез инсулина от стадии проинсулина до «зрелого» инсулина у здоровых людей занимает 24-48 часов. Попав в печень, инсулин подвергается 50% деградации, в то время как *C*-пептид не меняет своей структуры. В настоящее время появились доказательства, что *C*-пептид в физиологических концентрациях стимулирует потребление глюкозы мышечными клетками человека примерно в той же степени, что и инсулин. Таким образом, в β -клетках здорового человека в обычных условиях обнаруживаются равные количества инсулина и *C*-пептида, а также 2-3% проинсулина и продуктов его неполного протеолиза. В секреторных гранулах инсулин присутствует в виде олигомерных агрегатов (димеры и гексамеры), в образовании которых важная роль принадлежит ионам цинка. В периферической крови олигомеры распадаются на отдельные молекулы. Время полураспада инсулина в крови 3-10 мин, *C*-пептида-30 мин. Инсулин снижает продукцию глюкозы печенью за счет синтеза гликогена и усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями. Пропорциональность между концентрацией глюкозы в крови и секрецией инсулина определяется состоянием глюкосенсорной системы β -клеток. При этом популяция β -клеток по чувствительности к глюкозе неоднородна. Помимо глюкозы уровень секреции инсулина заметно увеличивается в присутствии физиологических концентраций некоторых аминокислот (прежде всего, аргинина и лизина), а также кетонных тел и ЖК. Лактат, пируват и глицерин не влияют на процесс секреции

инсулина. Стимуляция образования инсулина сопровождается одновременным ингибированием секреции глюкагона из α -клеток, составляющих около 25% ткани островков Лангерганса. По своему действию глюкагон противоположен эффектам инсулину. Глюкагон стимулирует распад гликогена, глюконеогенез и мобилизацию жира из жировых депо. Антагонистами инсулина по влиянию на углеводный обмен являются также адреналин, глюкокортикоиды, соматотропин, тироксин и некоторые другие гормоны. В процессе переваривания пищи в кишечнике высвобождаются различные регуляторные пептиды (*gastric inhibitory peptide-GIP* и *glucagon-like peptide I-GLP I*), участвующие в регуляции углеводного обмена через влияние на секрецию инсулина [71; 352].

Наряду с обычным инсулином, в организме человека могут синтезироваться аномальные формы этого гормона. Наиболее изученными являются инсулины “*Chicago*” и “*Los Angeles*”. Для обеих форм инсулина характерным является их более низкая биологическая активность, обусловленная пониженной способностью связываться с инсулиновыми рецепторами клеток мишеней (мышечными, жировыми). Установлено, что в основе измененных форм инсулина лежит замена аминокислоты фенилаланин в положении *B24* или *B25* соответственно на лейцин и серин. Основываясь на этих данных, генноинженерным методом путем модификации ДНК, детерминирующей продукцию природного инсулина, с последующей селекцией генно-модифицированных микроорганизмов получены штаммы – продуценты инсулина «лизпро» и инсулина «аспарт». В структуре этих модифицированных инсулинов произошла замена определенных аминокислот в соответствующих положениях цепи *B*; в настоящее время их выпускают в коммерческих объемах. Они характеризуются быстрым подъемом уровня в периферической крови при парантеральном введении, а также резким последующим падением их концентрации. Инсулины «изпро» и «аспарт» предлагаются как инсулины ультракороткого действия. Природные инсулины свиньи, коровы, собаки, кашалота, кролика близки по молекулярному строению к человеческому инсулину, отличаясь лишь по одному и трем аминокислотным остаткам соответственно [107].

У здоровых людей инсулин постоянно образуется β - клетками поджелудочной железы в таком количестве, чтобы на каждый килограмм массы тела в среднем приходилось по 0,5-0,6 ЕД. В течение суток скорость секреции инсулина колеблется в значительных пределах от 0,25 ЕД до 2 ЕД в час, что, прежде всего, связано с содержанием глюкозы в крови. В утренние часы, когда содержание глюкозы в крови минимальное, содержание в ней инсулина также находится на самом низком уровне (базальный инсулин). После еды, когда концентрация глюкозы в крови повышается,

секреция инсулина увеличивается (пищевой инсулин), что позволяет у здорового человека усваивать значительные количества глюкозы (табл. 26).

Таблица 26. Количественное содержание глюкозы в крови здорового человека

Натощак: от 3,3 до 5,5 ммоль/л

Через два часа после еды: от 4,4 до 7,8 ммоль/л

Ночью (2-4 часа ночи): от 3,9 до 5,5 ммоль /л

У взрослого здорового человека общее количество инсулина, накопленного в островках Лангерганса (β - клетках) поджелудочной железы, составляет примерно 200 ЕД, а скорость синтеза этого гормона составляет около 40-50 ЕД в сутки.

Биологические эффекты инсулина в зависимости от времени их проявления делят на очень быстрые (наступают в течение нескольких секунд), которые выражаются в гиперполяризации клеточных мембран и изменении транспорта через них глюкозы и ионов; быстрые (требуются минуты для проявления действия), ведущие к изменению активности ферментов, связанных с активацией или ингибированием гликогенеза, липогенеза и синтеза белка; медленные (от минут до часов), которые приводят к индукции или репрессии ферментов белкового метаболизма и изменению процесса утилизации аминокислот клетками; самые медленные (от часов до суток), влияющие на синтез ДНК, транскрипцию генов, митогенез и размножение клеток. Множественные эффекты инсулина на углеводный, жировой и белковый обмены осуществляются после его связывания со специфическими гликопротеиновыми рецепторами. Эти рецепторы, имеющие высокое сродство к гормону, расположены на мембранах клеток мышц, жировой ткани и печени; они распознают инсулин и пропускают его в клетку. Количество рецепторов у клеток различных тканей неодинаково. Так, у жировых клеток (адипоцитах) на одну клетку приходится до 50 тыс рецепторов, у клеток печени (гепатоцитах) - до 250 тыс. Инсулиновый рецептор представляет собой белок, одна субъединица которого (α -) расположена на наружной поверхности клеточной мембраны и именно с ней связывается инсулин, а другая (β -) является трансмембранным белком, обладающим тирозинкиназной активностью и способностью к фосфорилированию в присутствии инсулина. Важное значение в белке инсулинового рецептора придают аминокислоте тирозину, расположенному в положении 960 в β - субъединице. После активации β - субъединица способна фосфорилировать другие внутриклеточные белки-субстраты инсулинового рецептора (СИР-1, СИР-2 и другие). Фосфорилирование этих белков позволяет работать всей сигнальной системе, обеспечивающей нормальный трансмембранный перенос глюкозы в клетки. Для проникновения глюкозы через мембрану клеток помимо инсулина

требуется также наличие специальных мембранных белков-переносчиков этого углевода (*Na* - зависимый глюкозный транспортер и пять изоформ собственных переносчиков глюкозы, различающихся степенью сродства к глюкозе и распределением в тех или иных тканях). В печеночных клетках инсулин стимулирует синтез гликогена, угнетает или блокирует полностью гликогенолиз и глюконеогенез, в скелетных мышцах этот гормон активирует поглощение глюкозы, аминокислот, синтез гликогена, что приводит к усилению биоэнергетических процессов и синтеза белка; в жировой ткани он активирует поглощение глюкозы адипоцитами и тормозит в них процесс липолиза. По своему влиянию на белковый обмен инсулин является синергистом соматотропина, стимуляция которым роста и физического развития происходит лишь при достаточных количествах инсулина [71; 100; 314].

Эпидемиология и последствия сахарного диабета

Согласно последним данным [264; 415] существует более 50 причин возникновения СД. В зависимости от этиопатогенеза у человека выделяют четыре главных типа этого заболевания: сахарный диабет 1 типа (СД-1), СД - 2, СД беременных, другие типы СД [22; 24; 415; 551]. СД - 1 обычно встречается у детей и подростков и составляет 5-10% всех случаев диабета. Полагают, что это аутоиммунное либо идиопатическое заболевание, в результате которого происходит разрушение β -клеток поджелудочной железы, ответственных за продукцию инсулина. Основным методом лечения инсулинзависимого СД-1 - это постоянное назначение адекватных количеств инсулина. СД беременных отмечается с частотой 2,5-4%. После родов нередко возникшие в процессе беременности метаболические нарушения постепенно исчезают. СД - 2 (инсулинонезависимый СД) составляет 90-95% всех случаев диабета. Он преимущественно возникает у наиболее трудоспособной части населения в возрасте 30-39 лет. Другие типы СД представляют собой редкие формы этого заболевания и этиопатогенетически связана с генетическими дефектами, заболеваниями поджелудочной железы или различными эндокринопатиями (акромегалия с избыточной продукцией соматотропного гормона; болезнь Кушинга с избыточной продукцией гормонов надпочечников; заболевания щитовидной железы), с воздействием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, антидепрессанты), вирусными инфекциями и другими причинами.

Выделяют также скрытый диабет (преддиабетическое состояние), когда имеет место периодическое увеличение концентрации глюкозы в крови выше нормальных цифр: пограничное увеличение уровня сахара натощак (100-125 мг/дл) и нарушение толерантности к глюкозе. Высокая гликемия натощак чаще встречается у мужчин, нарушение толерантности к глюкозе - у женщин. Частота «преддиабета» в странах

Западной Европы составляет 10-25%; скрытые нарушения углеводного обмена в мире отмечаются у 300 млн. человек [140].

В наши дни диабет переживает драматический подъем. Согласно информации ВОЗ в 2000 году 177 млн. людей в мире страдало СД (4,6% всего населения земного шара в возрасте 20-79 лет); 90% всех случаев приходилось на СД - 2 (135 млн. в 1995 г и 30 млн. в 1985 г) [314; 415; 553]. В мире СД занимает пятое место среди причин преждевременной смерти и относится к основным факторам риска различных ССЗ и почечных заболеваний. Ежегодно в мире умирает от СД и связанных с ним осложнений 3.2 млн людей. К 2025 году число людей, страдающих СД, удвоится и к 2030 г достигнет 366 млн. [47; 314; 399; 415; 552]. При этом 75% всех больных с СД - 2 будет сосредоточено в развивающихся странах. Анализ заболеваемости СД - 2 в 138 странах мира показал, что наиболее часто это заболевание обнаруживается у негров, латиноамериканцев, коренных жителей Севера, американских индейцев, у лиц азиатской национальности; у жителей Кубы и Сингапура - 12-15%; у жителей Таиланда и Индонезии - менее 3% [314]. В 2000 г в Индии отмечалось 32 млн. жителей, страдающих СД; в 2030 ожидается, что их число увеличится до 80 млн. [14; 399]. В США за период с 1990 по 1998 г количество больных с СД увеличилось на 33 %, и если не будут приняты радикальные меры, их число к 2025 г возрастет до 25 млн. Около 1/3 из них не знают о своей болезни. Ежегодно в этой стране умирает более 200 тыс. людей от сахарного диабета (шестое место как причина смертности). У 40% американцев в той или иной степени обнаруживаются одновременно повышенные уровни сахара в крови и продукции инсулина, резистентность к инсулину, тенденция к набору веса и гипогликемия (синдром неустойчивости уровня сахара в крови). У 80 млн. североамериканцев проявляются отдельные признаки этого заболевания - резистентность к инсулину, избыточная секреция инсулина, повышенное АД и/или высокий уровень ТГ [415; 444].

Хотя больные СД в США составляют лишь 4-6% населения, на них расходуется примерно 15% всего бюджета здравоохранения этой страны; в Великобритании этот показатель достигает в настоящее время 10%. О социальной значимости СД свидетельствует постоянное увеличение расходов на профилактику и лечение этого заболевания. Если в 1984 году подобные расходы в США составляли 15 млрд. \$, в 1987 г – 20, 4 млрд., то в 1992 году они достигли уже 105, 2 млрд. \$ США. Наибольшие затраты на профилактику и лечение СД-2 и связанных с ним осложнений в Европе отмечаются в Германии (в 1998 г более 6 3,5 млрд. \$ США) [314].

В России по данным ВОЗ в 2004 г. официально было зарегистрировано около 5 млн. больных СД; реально же их значительно больше [21]. Особую тревогу мировой

общественности вызывает рост СД-2 и ожирения у детей и подростков. Так в США 25% детей страдают ожирением, и у каждого четвертого из них имеет место нарушение метаболизма глюкозы [314; 415; 533; 559].

Вне зависимости от формы СД, когда по той или иной причине глюкоза не проникает в клетку, ее уровень в крови повышается. Избыточный сахар оттягивает из клеток воду, что приводит к появлению таких симптомов как сухость во рту, жажда, обильное мочеобразование (иногда до 4-5 л в сутки). С развитием заболевания в моче появляются различные продукты неполного метаболизма (в частности, ацетон). Если болезнь развивается дальше и не подвергается лечению, то у больных происходит потеря веса из-за того, что жир и белок начинают активно утилизироваться как альтернативные источники глюкозы; повышенное содержание глюкозы в крови и моче нередко приводит к развитию инфекций, прежде всего, вызываемых грибами. На последних этапах развития СД возникает диабетическая кома, характеризующаяся резким обезвоживанием организма, падением АД, самоотравлением эндогенно образующимися токсинами, за которой следует смертельный исход. На сегодняшний день СД - одна из главных причин потери зрения, ампутации конечностей, эректильной дисфункции, поражений нервной системы, осложнений беременности. Риск развития ишемической болезни миокарда (ИБС) у больных СД-2 в 3 раза выше, чем у других пациентов того же возраста. 75% смертельных исходов у больных СД обусловлены коронарным атеросклерозом, а 25% - церебральным и периферическим атеросклерозом. Анализ частоты сердечно-сосудистых осложнений, ведущих к смертельному исходу, как следствие СД-2, показал, что у женщин с СД смертельные исходы, связанные с нарушением сердечно-сосудистой деятельности, встречаются на 50% чаще, чем у мужчин [14; 63; 124; 249; 314]. Развитие сердечно-сосудистых осложнений СД связано с комплексом метаболических, молекулярных и клеточных механизмов (дислипидемия, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликозилирования, склонность к тромбообразованию, нарушение процессов регуляции тонуса сосудов и т.д.). Более 80% новых случаев СД - 2 в США ассоциированы с ожирением. Частота риска возникновения СД - 2 у лиц с повышенной массой тела в 40-60 раз выше, чем у мужчин и женщин с нормальным весом. Отмечается четкая корреляция возникновения этого типа СД со степенью выраженности и продолжительностью ожирения и локализацией жировых отложений.

Этиопатогенез сахарного диабета типа 2

В настоящее время выявлено много факторов риска, от которых реально зависит развитие СД - 2: наследственность, в том числе принадлежность к определенной расе и национальности, возраст, избыточный вес (ожирение), малоподвижный образ жизни,

перенесенные вирусные инфекции, АГ, несбалансированное питание и другие. Данный тип СД в литературе нередко называют «диабетом пожилых и жирных людей» [24; 100; 314; 415; 472; 473; 539]. У лиц, выкуривающих в день более 25 сигарет в сутки, СД возникает в три раза чаще, чем у некурящих [314]. В последние годы появились данные, что в основе развития СД - 2, ИР и избыточной массы тела лежит дисфункция митохондрий и изменения в митохондриальной ДНК, обусловленные происходящими в них процессами биологического метилирования [6; 389].

Анализ опубликованных в последние годы данных позволяет прийти к заключению, что у больных СД наблюдается нарушение гомеостаза глюкозы, которое может возникать на различных уровнях: пререцепторный уровень (нарушения структуры и функции поджелудочной железы и/или инсулина, приводящие к недостаточному образованию полноценных инсулина и пептида С); клеточный уровень (нечувствительность к действию этого гормона (ИР), либо дефицит в организме физиологически активных ингредиентов (аминокислот, минералов, витаминов и т.д.), участвующих в синтезе и реализации действия гормонов и регуляторов энергетического обмена); органнй уровень (например, повышенное образование глюкозы в печени) [71]. Важную роль в нарушении гомеостаза глюкозы, углеводного и белкового обменов в целом играет дисбаланс микробной экологии кишечного тракта, природного биореактора, во многом определяющего уровень гликемии в организме человека. Изменения энергетического обмена при СД-2 характеризуются повышением уровня ЖК в крови, их усиленном поступлении в митохондрии, повреждением в митохондриальной ДНК, нарушением функций митохондрий, активизацией в последних процессов β -окисления, что сопровождается избыточным накоплением ацетил-СоА. Высокое содержание СоА и продуктов окисления ЖК ингибирует активность митохондриальной пируватдегидрогеназы, окислительное фосфорилирование глюкозы и процессы гликолиза [389]. Подавление гликолиза ведет к постоянному переизбытку кальция внутри клетки и провоцирует дефицит АТФ и необратимые повреждения клеток. В развитии нарушений энергетического обмена при СД-2 имеет значение количество и форма поступающей с пищей или образующейся в организме глюкозы из других источников и метаболитов энергетического обмена, способных выступать как предшественники глюкозы или регуляторы ее образования и утилизации [6].

Этиопатогенетической основой развития СД- 2 может быть резкое снижение в «вестернизированной» диете современного человека содержания ω -3 жирных кислот, ионов хрома, растительных гликозидов и пищевых волокон и, напротив, увеличение в ней количества ω – 6 и насыщенных ЖК [299; 415].

При инсулинорезистентности (ИР) клетки печени, скелетной мускулатуры и жировой ткани не способны адекватно реагировать на действие инсулина при его достаточной концентрации в крови. ИР достаточно широко распространена в популяции человека и может быть как врожденной (это доказано изучением генетических маркеров), так и приобретенной [24; 138; 433; 472; 473]. Приобретенная инсулинорезистентность может иметь различную природу:

- физиологическая (пожилой возраст, беременность, ночной сон, потребление пищи с повышенным содержанием жиров и т.д.);
- метаболическая (СД-2, ожирение, АГ, дислипидемия - ДЛП, выраженная недостаточность питания, злоупотребление алкоголем);
- эндокринная (тиреотоксикоз, синдром Кушинга и т.д.);
- не эндокринная (травма, инфекции, сепсис, цирроз печени и т.д.).

Способность инсулина стимулировать усвоение глюкозы различается у отдельных здоровых людей. Приблизительно у одной трети человеческой популяции отмечается более высокая устойчивость клеток к воздействию инсулина. Именно у этих людей, по мнению [472; 473], наиболее высок риск развития СД - 2 , поскольку у инсулинорезистентных индивидов может не секретироваться требуемых количеств инсулина для компенсации дефицита его образования в определенных ситуациях. Возникающая в этих условиях гипергликемия ведет к аутоокислению глюкозы, усиленному образованию конечных продуктов гликилирования белков, увеличению в плазме крови, мембранах и клетках свободных радикалов на фоне недостаточности ферментов антиоксидантной системы. Оксидантный стресс, в свою очередь, нарушает целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, функции митохондрий, в которых происходит блокирование гексозаминового пути метаболизма глюкозы [110; 187; 280].

В основе нарушения чувствительности клеток к инсулину могут лежать мутации в генах, контролирующих субстратспецифичность инсулинового рецептора, продукцию гликогенсинтетазы, гормоночувствительной липазы, β 3-адренорецепторов, фактора некроза опухолей - α (ФНО- α), разобщающего протеина, а также молекулярные нарушения в структуре белков, участвующих в передаче сигналов инсулина [86; 290; 358]. Повышенный риск СД - 2 у взрослых связывают, например, с мутациями в двух генах (*VNTR3/3* и *16189*, расположенных соответственно на хромосоме и в митохондриальной ДНК), отвечающих за рост плода и новорожденного ребенка и инсулиновый ответ к глюкозе. На мышинной модели установлено, что мутации в этих генах приводят к появлению потомства с пониженным весом и замедленным ростом в раннем

постнатальном периоде, а также с нарушенным постнатальным метаболизмом глюкозы. В пользу наследственной предрасположенности СД- 2 свидетельствуют также данные, что дети, рожденные от матерей, страдающих этим заболеванием, имеют повышенный риск его развития [415].

ИР может быть также следствием продукции инсулина с дефектами, нарушающими его функции при углеводном обмене, или эти дефекты возникают в молекуле инсулина уже вне клеток поджелудочной железы: изменения последовательности аминокислот в молекуле инсулина или нарушения превращения проинсулина в инсулин. В обоих случаях гормон приобретает низкую биологическую активность, что и ведет к развитию гипергликемии. Дефекты в инсулине могут происходить вследствие нарушения развития β -клеток при неадекватном внутриутробном или постнатальном питании, при длительной глюкозотоксичности. Длительное повышенное содержание глюкозы в сыворотке крови оказывает токсическое действие на многие клетки и метаболические процессы. Одним из важных последствий гипергликемии является неферментативное гликирование (гликозилирование) как внутриклеточных, так и внеклеточных белков (например, коллагена, гемоглобина, инсулина), что приводит к изменению их физико-химических свойств, повреждению и/или изменению их физиологических функций. В результате реакций гликозилирования часто возникают супероксидные радикалы, повреждающие клетки или отдельные их субклеточные структуры (макрофаги, эндотелиальные клетки стенок кровяных сосудов и т.д.). Избыточное количество АФК приводит к оксидативному повреждению кровеносных сосудов, что способствует повышению тонуса сосудистой стенки и снижению кровотока. Определение количества в крови гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*) используется как объективный показатель гликемии за 3 месяца и риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с СД. Снижение уровня *HbA1c* на один процент, согласно данным многоцентровых международных исследований (*DCCT*, *UKPDC*), ведет к уменьшению частоты развития ИМ и МИ на 16% - 37% [314]. В основе ИР может лежать нарушение поглощения глюкозы клетками вследствие циркуляции в крови гликированного инсулина [380], дефектов инсулиновых рецепторов (уменьшение числа, аффинности или родства к инсулину из-за их блокирования пищевыми, микробными или эндогенными лектинами) [102; 244] или транспортирующих глюкозу белков [185]. Известно, что пищевые лектины способны индуцировать повышенный синтез или модифицировать активность различных цитокинов, способных менять субстратспецифичность инсулиновых рецепторов. Так, под влиянием некоторых лектиноподобных соединений грибов синтез ФНО - α в перитонеальных макрофагах, участвующего в регуляции углеводного и жирового обмена, увеличивается в 26 раз [37].

Те или иные пищевые лектины способны напрямую подавлять образование инсулина β -клетками поджелудочной железы. Скармливание крысам лектинов белков фасоли (43 мг фитагеммаглютинина *L*- или *E* типа / крысу в день в течение 10 дней), сопровождалось увеличением размеров поджелудочной железы животных; при этом содержание в ней и в сыворотке крови инсулина значительно уменьшалось [172].

Одной из причин возникновения или поддержания ИР, по моему мнению, может быть повышенное поступление извне или эндогенное образование необычных изомеров глюкозы, ее предшественников и/или других соединений (например, *L*-изомеров углеводов и органических кислот, *D*- изомеров некоторых аминокислот, транс- изомеров ЖК), которые способны тем или иным образом частично или полностью блокировать транспортные и метаболические пути, обеспечивающие энергетический гомеостаз человека. Подтверждением этому могут быть хорошо известные факты наличия в человеческой популяции лиц, у которых отсутствуют или слабо активны ферменты, утилизирующие α -*D*-лактозу. У славянской группы народов, таковых до 15%; среди жителей Китая, Японии, некоторых африканских стран неусвояемость этого изомера лактозы в тонком кишечнике отмечается у 90%- 100% взрослых людей. При этом с возрастом количество индивидуумов с нарушением усвоения этого изомера молочного сахара заметно возрастает. У коренных жителей Севера частота нарушений расщепления молекул сахарозы (пищевого сахара) в 10 раз выше по сравнению с уроженцами, проживающими в южных более теплых регионах [95]. К сожалению, распространенность генетически обусловленной неусвояемости сахарозы и других пищевых сахаров (как простых, так и сложных) у подавляющего большинства населения Земли, в том числе и лиц, страдающих ожирением, СД - 2 и другими проявлениями МС, изучена крайне слабо. Между тем простые и сложные пищевые субстанции, не утилизированные в тонкой кишке, достигнув толстого кишечника, подвергаются в нем микробной ферментации. При этом, в зависимости от природы субстрата и состояния микробной экологии пищеварительного тракта, могут формироваться необычные для здорового человека стереоизомеры углеводов, ЖК, аминокислот, которые могут выступать в качестве сигнальных молекул для соответствующих микробных или хозяйских генов, репрессируя или активируя транспортные или метаболические пути утилизации моносахаридов или других субстратов энергетического обмена. Известно, например, что *L*-фукоза, образуемая при микробной метаболизации сложных углевододержащих биополимеров в толстой кишке, с одной стороны, индуцирует активность оперона в геноме бактериоидов, ответственного за утилизацию этого углевода, а с другой стороны, активирует работу генов кишечного эпителия, контролирующих синтез повышенных количеств

фукозилированных гликанов [377]. Можно предположить, что у здоровых людей симбионтная микробиота способна утилизировать большинство неперевариваемых ферментами желудочно-кишечного тракта углеводов, предотвращая негативное действие их метаболитов на организм человека. При микробиологическом дисбалансе, обусловленном различными факторами, или в случае повышенной пищевой нагрузки подобными углеводами, метаболизация неперевариваемых углеводов может нарушаться. Возникающие соединения способны изменять функции органов, тканей и/или отдельных клеток, участвующих в поддержании энергетического гомеостаза; как результат, в организме может иметь место частичное или полное извращение нормальных путей образования, транспорта и утилизации глюкозы, что будет проявляться признаками ИР. Серьезные исследования в этом направлении, вероятно, позволят открыть дополнительную страницу в понимании этиопатогенеза СД-2 и других заболеваний, связанных с МС.

У 50-97% больных с СД - 2 отмечены нарушения липидного обмена, в том числе избыточный вес, что в 3,8 раз выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Повышенная масса тела и ожирение рассматриваются как самые важные факторы риска развития СД - 2. При этом, абдоминальное расположение жира - более существенный фактор возникновения этого заболевания, чем общий ИМТ, поскольку метаболическая активность абдоминального жира более выражена, чем в жировой ткани иной локализации [314]. ДЛП проявляется повышенным содержанием ТГ в составе ЛПОНП и снижением уровня ОХС и ЛПВП. Основной причиной гипертриглицеридемии (ГТГ) при СД - 2 является сниженная чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина. Это приводит к активации липолиза, поступлению повышенных количеств свободных ЖК в порталный кровоток, что в сочетании с гиперинсулинемией стимулирует синтез ТГ и ЛПОНП клетками печени. При гипергликемии одновременно, как правило, падает активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за метаболизацию ТГ и ЛПОНП [54; 86]. Кроме того, ДЛП проявляется резким увеличением отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, изменением уровня и соотношений аполипопротеина В (Апо-В), различными адипокинов, продуцируемых адипоцитами жировой ткани (лептина, ФНО - α , адипонектина, интерлейкина-6, ингибитора плазминогена -1, резистина и др.) [38; 86; 445]. Накопление жира в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы может приводить к нарушению секреции инсулина [136]. Подтверждением значимости нарушений липидного обмена и продукции адипоцитокинов в развитии ИР является хорошо установленный факт, что лица с индексом массы тела больше, чем 35 кг/м^2 имеют 40-кратное увеличение

риска заболеть СД - 2 по сравнению с лицами, имеющими индекс массы тела меньше 23 кг/м².

Имеются указания на участие в возникновении и прогрессировании ИР триглицеридов мышечной ткани. Мышечные клетки способны аккумулировать значительные количества гликогена и ТГ в качестве доступных источников энергии. У лиц, страдающих ожирением, количество липидов внутри и вокруг мышечных фибрилл резко увеличивается. Изменение распределения в мышечной ткани липидов, между окислением и накоплением жиров, вносит определенный вклад в аккумуляцию внутриклеточных ТГ и в патогенез как ожирения, так и СД - 2. Мышечная ткань в физиологических условиях способна гибко регулировать выбор источника энергии (углеводы или липиды) в процессе физической нагрузки. При ожирении клетки скелетной мускулатуры утрачивают такую способность. Это может приводить к повышенной аккумуляции в мышечной ткани ТГ, и, как следствие, обуславливает возникновение и дальнейшее нарастание ИР у клеток скелетной мускулатуры [24; 394].

В последние годы появились данные о важной роли ядерных рецепторов семейства *PPAR* в контроле за углеводным и жировым метаболизмом и поддержании в организме гомеостаза глюкозы. В исследованиях на животных и в наблюдениях за людьми, страдающими ожирением и СД - 2, установлено, что от активности *PPAR γ* в значительной степени зависит резистентность клеток к глюкозе и их чувствительность к инсулину. Данный тип рецепторов широко представлен в клетках жировой, мышечной и других тканей, в β -клетках поджелудочной железы. Они оказывают выраженное действие на экспрессию и циркуляцию разнообразных сигнальных молекул (гормонов, цитокинов, белков), продуцируемых адипоцитами и оказывающих прямое или опосредованное действие на эффекты инсулина. Белки – рецепторы (*PPAR γ*) влияют также на уровень циркулирующих в крови свободных ЖК путем стимуляции их ассимиляции жировой тканью. Это предотвращает отложение ЖК в скелетной мускулатуре и косвенно улучшает инсулиночувствительность мышечных клеток. Уже указывалось, что на чувствительность клеток к инсулину, существенное влияние оказывают ФНО - α , лептин, резистин, адипонектин, оксид азота (*NO*) и другие синтезируемые адипоцитами белки. Активация *PPAR γ* рецепторов природными молекулами липидной природы (15-деокси-дельта12,14-простагландином *J2*, эйкозапентеновой кислотой, 9- и 13-гидроксиоктадкандиеновой кислотами, нестероидными противовоспалительными и другими соединениями) ингибирует синтез ФНО - α , резистина, *NO*- синтазы и стимулирует образование лептина и адипонектина, а это, в свою очередь, предотвращает или снижает выраженность ИР клеток тканей и органов. Кроме того, оказалось, что активация *PPAR γ* восстанавливает

или защищает функции β -клеток в поджелудочной железе за счет коррекции в них повышенных внутриклеточных уровней глюкозы и свободных ЖК и снижения аккумуляции триглицеридов [470].

И при дефиците образования инсулина и при инсулинорезистентности из-за снижения поглощения глюкозы соматическими клетками развивается гипергликемия, кетонемия, ГХС, снижается образование энергетических соединений (АТФ). Гипергликемия возникает в результате активации в печени глюконеогенеза, снижения синтеза гликогена, увеличения поступления глюкозы в кровь из печени и других эндогенных источников, нарушения поступления глюкозы в миоциты мышечной ткани и снижения ее окисления и утилизации. В основе кетонемии, отмечаемой на поздних стадиях СД, лежит активация липолитических процессов в адипоцитах, усиление образования свободных ЖК. Это сопровождается повышением количества свободных ЖК и глицерола в сыворотке крови, их поступления в печень, стимуляцией образования кетоновых тел, кетоацидозом и кетонурией. ГХС при СД-2 обусловлена повышенной эндогенной продукцией ХС при этом заболевании. Избыток свободных ЖК, активизируя процессы глюконеогенеза, способствует увеличению образования ТГ и ЛПОНП, поскольку при повышенном метаболизме ЖК увеличенный объем ацетил-КоА идет не только на кетогенез, но и в концентрированной форме для синтеза ХС. Повышенное содержание свободных ЖК в печени также ведет к гиперпродукции ТГ, которые, оставаясь в значительных количествах в печени, формируют, так называемую, «жирную печень». Гиперпродукция ЖК также оказывает прямое повреждающее действие на β -клетки поджелудочной железы, вызывая снижение образования в них инсулина. Именно устойчивость инсулиночувствительных клеток мышечной, печеночной и жировой тканей к действию инсулина, как полагают, лежит в основе СД-2. Для преодоления ИР нарастает ГИ, что способствует развитию ожирения, которое, в свою очередь, еще больше усиливает ИР. Устойчивость клеток печени к инсулину ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. С целью компенсации ИР в организме идет усиленная продукция инсулина. Гиперпродукция инсулина какое-то время скрывает проявления нарушения гликемического контроля углеводного обмена. Возникающая в результате суперпродукции инсулина истощение β -клеток приводит к декомпенсации углеводного обмена, вначале в виде нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и клинических проявлений СД-2 [76; 100].

У 60-80% больных СД - 2 типа выявляется АГ, а около 50% пациентов с ГБ страдают выраженными нарушениями углеводного обмена. Это свидетельствует о патогенетической взаимосвязи обеих синдромов и является следствием ИР.

Имеются указания, что при СД-2 имеет место интенсификация свободнорадикальных процессов, повышенное содержание свободных радикалов с одновременным снижением антиоксидантных систем защиты. При окислительном стрессе, отмечаемом у больных с этой патологией, происходит интенсификация гликозилирования белков и аутоокисление простых углеводов с резким увеличением в организме радикальных продуктов (глиоксаль, метилглиоксаль и другие). Аутоокисление глюкозы, в свою очередь, ведет к нарушениям углеводного обмена, повреждению эндотелия сосудов, снижению активности антиоксидантных ферментов. Процессы гликилирования гемоглобина, других белков, включая антиоксидантные ферменты, сопровождаются их последующей частичной или полной инактивацией. Окислительный стресс при диабетической гипергликемии, таким образом, характеризуется повышением аутоокисления глюкозы, других белков и формированием различных активных радикалов [12; 78; 110; 280].

Кроме того, ГИ, как правило, является провоцирующим фактором для активации процессов ПОЛ [53]. Как следствие развивающегося окислительного стресса, развивается эндотелиальная дисфункция, которая является одним из важных провоцирующих факторов снижения синтеза и усиленного распада универсального ангиопротекторного фактора-монооксида азота (*NO*) [38; 64]. Пониженное содержание *NO* у лиц с ИР и АГ связывают также с увеличением уровня в плазме крови специфического ингибитора эндотелиальной *NO*-синтазы (*ADMA*). Использование лекарственных препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, сопровождалось снижением концентрации *ADMA* в плазме с 1.50 до 1.05 $\mu\text{Mol/L}$ [472; 514].

При сочетании СД и АГ риск развития ИБС со смертельным исходом возрастает в 3-5 раз, МИ в 304 раза, полной потери зрения в 10-20 раз, уремии в 20-25 раз, гангрены нижних конечностей - в 20 раз. Коррекция уровня АД позволяет снизить частоту развития тяжелых осложнений, сохранить трудоспособность и существенно увеличить продолжительность жизни больных с СД-2 [250].

Немедикаментозные подходы к профилактике и лечению сахарного диабета типа 2

Как уже указывалось, главным показателем СД является повышение по тем или иным причинам уровня в крови глюкозы. Поэтому традиционными подходами к снижению риска возникновения и управления СД является максимальное приближение глюкозы крови у больных к нормальному уровню (от 4 до 8 ммоль/л), уменьшение ИР и улучшение функционирования β -клеток поджелудочной железы. В таблице 27 представлены основные немедикаментозные подходы к снижению риска развития СД - 2.

Таблица 27. Принципы профилактики и борьбы с сахарным диабетом типа 2

- Систематическое наблюдение за уровнем глюкозы в сыворотке крови
- Организация питьевого режима, предотвращающего дефицит жидкости в организме
- Поддержание энергетического баланса и углеводного метаболизма на адекватном уровне
- Борьба с избыточной массой тела (ожирением)
- Организация сбалансированного по макро- и микронутриентам питания
- Организация правильного режима питания
- Поддержание и восстановление микробной экологии пищеварительного тракта
- Отказ от вредных привычек
- Адекватная физическая активность

Питьевая вода

Рассматривая патогенез СД - 2 и принципиальные подходы к снижению риска его возникновения, прежде всего, следует остановиться на достаточно спорной, но интересной идеи Ф.Батмангхелидж[25; 26] о роли воды в обеспечении энергетического гомеостаза. Опубликованные им и его последователями [128; 133] данные свидетельствуют, что вода не только выступает в качестве растворителя, транспортногo средства, стабилизатора клеточных мембран, но и является участником большинства энергетических процессов в живых организмах. Гидролитическое расщепление разнообразных пищевых субстратов (источников энергии в организме) на порядок увеличивает выход энергии. Ф.Батмангхелидж, ссылаясь на экспериментальные исследования американских ученых (группа Джорджа) следующим образом иллюстрирует это положение. Если куриное яйцо, основываясь на содержании в нем белков, жиров и углеводов расчетно обеспечивает 80 ккал, то после гидролитического расщепления всех перечисленных компонентов реальный выход энергии в процессе метаболизации яйца составит 700 ккал. По мнению автора, энергетическая ценность продуктов питания, основанная на традиционных расчетах, значительно занижена, поскольку после их гидролиза и последующей метаболизации вода значительно увеличивает их энергетический потенциал. Кроме того, вода отвечает за выработку гидролитической энергии в клетках, в особенности клетках мозга, потребность которого составляет до 20% всей образующейся в организме энергии. Образование гидролитической энергии происходит при прохождении воды через специальные

отверстия в мембранах клеток, предназначенных для пропускания определенных белковых комплексов с натрием, калием, магнием и кальцием (функционирование катионных насосов). Поток воды раскручивает эти белково-минеральные комплексы и проталкивает их через поры мембран. В результате поддерживается осмотическое давление в клетках и одновременно осуществляется выработка энергии, хранящаяся в молекулах АТФ и ГТФ (гуанозинтрифосфат) в запасниках клеточных мембран. Клетки мозга получают энергию либо от гидроэлектрических процессов, либо из глюкозы, присутствующей в крови. При этом, гидролитическую энергию следует рассматривать как лучшую и наиболее доступную для функционирования почти 10 триллионов мозговых и нервных клеток. Именно по этой причине ткани мозга на 85% состоят из воды [25; 27]. С учетом представленных данных становится понятным, почему обезвоживание рассматривают как один из важнейших факторов СД-2. В тканях больного СД достаточно много воды, однако внутриклеточной воды ему не хватает. Повышенный уровень сахара в сыворотке крови не только препятствует проникновению воды в клетку, но, напротив, усиливает осмотическую ее вытяжку из клеток. Наступающее в этих условиях прогрессирующее внутриклеточное обезвоживание приводит к крайне неблагоприятным последствиям, вплоть до смертельных исходов. В состоянии хронического обезвоживания и поступления в организм больших количеств пищи поджелудочная железа подает сигналы усилить приток крови в этот орган, как источник дополнительного количества свободной воды. В качестве сигнальной молекулы в этой ситуации выступает простагландин *E2*, который в условиях сниженной гидрации клеток этой железы подавляет высвобождение и секрецию инсулина в β -клетках. Чем сильнее обезвоживается организм, тем меньше высвобождается инсулина. При выраженной степени обезвоживания жизненно важные органы и ткани перестают получать необходимые для их нормального функционирования функциональные ингредиенты. С целью компенсации этого дефицита организм начинает высвобождать эти ингредиенты из запасов, в частности, из белков мышечной ткани. Известно, что некоторые аминокислоты (триптофан, цистеин и другие) в условиях оксидантного стресса выступают в качестве антиоксидантов, нейтрализуя токсические соединения, образующиеся в организме, в том числе и при СД- 2. При расщеплении мышечных белков расход ко-факторов метаболических реакций (витамин *B6*, цинк, селен, магний, марганец и др.) резко увеличивается. Возникающий в этих условиях дефицит витамина *B6* и его коферментной формы пиридоксальфосфата ведет к нарушению обмена триптофана, одним из проявлений которого является увеличение образования в организме ксантуреновой кислоты, обладающей повышенным сродством к инсулину. Формирующийся комплекс тормозит, с

одной стороны, синтез гормона клетками Лангерганса, а, с другой, снижает его активность. Таким образом, хроническое обезвоживание вначале вызывает обратимые нарушения в отдельных функциях организма, ассоциированных с обменом углеводов, белков и жиров, а в последующем может приводить к угнетению синтеза и высвобождения инсулина [25; 27; 133]. К сожалению, роль воды в этиопатогенезе СД- 2 , многими исследователями и клиницистами до настоящего времени недооценена.

Низкокалорийная диета

Лечение и профилактика СД - 2 предусматривает комплексное поэтапное воздействие на основные звенья патогенеза этого заболевания: улучшение функции β -клеток поджелудочной железы, подавление продукции глюкозы печенью, улучшение утилизации глюкозы на уровне периферических тканей.

Традиционно для этого используют специально подобранные низкокалорийные диеты, адекватную физическую нагрузку, ограничение или полный отказ от курения и потребления алкоголя, а также широкий комплекс сахароснижающих медикаментозных средств (бигуаниды, глитазоны, инсулин и другие) [87; 100; 138; 152; 314; 323; 399].

Накоплено большое количество данных, подтверждающих значимость диетотерапии в сочетании с повышенной физической активностью, в регуляции секрецией инсулина и снижении ИР. Подобный подход позволяет достигнуть целевых уровней *HbA1c* (менее 7%) у 25% больных с СД - 2 [124; 314; 319; 355; 472; 473].

На ранних этапах лицам, склонным к СД-2 или уже имеющим начальные его проявления, рекомендуется планировать рацион своего питания и анализировать входящие в него продукты на предмет установления количественного содержания в них углеводов, жиров и белков, гликемического индекса и калоража. Главный принцип организации пищевого рациона - это обеспечить соответствие прихода энергии ее расходу. При этом суточный калораж взрослого человека не должен превышать 1800 ккал. В рационе питания предпочтение следует отдавать зерновым культурам, овощам, фруктам, хлебу из грубого помола, содержащих значительные количества клетчатки, предупреждающей быстрый постпрандиальный подъем гликемии и способствующей нормальному функционированию кишечника. Имеются убедительные доказательства, что снижение веса на 5-10% от исходного, достигаемое использованием низкокалорийного сбалансированного питания и повышенной физической активностью, наполовину тормозит прогрессирование состояния преддиабета в СД - 2 и отчетливо уменьшает ИР [136; 138; 399].

Больные СД- 2 (с избыточной массой тела и ДПП) нуждаются в диете, в составе которой жиры составляют не более 25-35% суточного калоража (насыщенные ЖК –

меньше 7%, полиненасыщенные-10%, мононенасыщенные – более 20% суточного калоража), углеводы - 50-60% и белки - 15% суточного калоража. Повышенное содержание жира в пищевых продуктах также сопровождается модификацией высвобождения инсулина и его активности в скелетной мускулатуре. Увеличение содержания в пищевом рационе человека жира и необычный профиль ЖК в современной диете, как полагают, внесли существенный вклад в эволюцию изменения чувствительности мембранных рецепторов к инсулину, внутриклеточного метаболизма глюкозы и метаболической активности организма человека в целом [305]. Особое внимание при составлении пищевого рациона лицам, склонным или страдающим СД-2, следует уделять жирнокислотному составу продуктов питания [314]. На модели гепатоцитов крыс, находившихся на диете с высоким содержанием насыщенных жирных кислот (НЖК), установлено, что в присутствии глюкагона повышенная продукция глюкозы была вдвое выше, чем у гепатоцитов крыс, получавших стандартную диету [485]. Также показано, что продукты, богатые длинноцепочечными ЖК (С14:0 -пальмитиновая, миристиновая; С18:0-стеариновая), индуцировали в клетках скелетной мускулатуры животных накопление жира в мышечной ткани и печени и, как следствие, ИР и аккумуляцию диацилглицерола - соединения, играющего одну из ключевых ролей в нарушении регуляции взаимодействия инсулина с мышечными клетками. Среднецепочечные ЖК (С8:0-С12:0) этим негативным эффектом не обладали. Введение людям длинноцепочечной ЖК оказывало негативное воздействие на ко-активатор *PGC1*, участвующий в синтезе энергии в митохондриях [257; 348; 496]. Результаты этих наблюдений свидетельствуют, что диета с высоким содержанием насыщенных ЖК увеличивает ИР, уменьшает шансы успешной терапии СД - 2 , и поэтому требует ограничения потребления продуктов питания, содержащих подобные кислоты.

Известно, что одним из факторов поддержания здоровья и снижения заболеваний является ограничение поступления в организм энергии, связанной с потреблением углеводов. Высокоуглеводная диета ведет к заметному увеличению уровня инсулина и ТГ в плазме крови, а также четко коррелирует с развитием ГИ. Наиболее быстро в организме человека усваиваются простые углеводы (они повышают сахар в крови уже через 3-5 минут после потребления). Напротив, сложные углеводы типа крахмала, олигосахаридов и полисахаридов утилизируются гораздо медленнее (они увеличивают глюкозу крови постепенно, начиная с 20-30 минут после потребления) или вообще не усваиваются в тонком кишечнике. Исследования людей, получавших глюкозу или пшеничный крахмал с высоким содержанием медленно утилизируемой глюкозы, показали, что важнейшими регуляторами гомеостаза глюкозы и накопления энергии являются глюкагон - схожий

пептид-1 (*GLP-1*) и глюкозо зависимый инсулиноподобный полипептид (*GIP*). Концентрация *GLP-1* заметно увеличивалась через 180-300 мин после приема пшеничного крахмала, в то время как прием глюкозы приводил к быстрому (15-90 мин) увеличению уровня *GIP*. Основываясь на этих наблюдениях, сделан вывод, что у здоровых людей тип глюкозосодержащих продуктов стимулирует синтез различных глюкозо-зависимых инсулинотропных полипептидов, от концентрации которых зависит уровень кишечной абсорбции глюкозы [305; 399; 417; 539]. В экспериментах на крысах установлено, что при замене на протяжении 8 недель в пищевом рационе крахмала (68% общей калорийности) на сахарозу (68% общей калорийности), в сыворотке крови животных-самцов происходило увеличение концентрации инсулина и ТГ, снижалась активность гликоген синтазы *I* и аккумуляция гликогена в скелетных мышцах. Инсулинорезистентность, возникающая в этих условиях, не сопровождалась абдоминальным ожирением. [342; 466]. Схожие изменения отмечались у крыс женского пола только после удаления у них яичников. Дополнительное увеличение веса у овариоэктомированных крыс связывают с более высоким уровнем триацилглицерина в мышцах животных [378; 468].

Продукты с низким гликемическим индексом

Особое внимание в последние годы обращается на продукты и пищевые ингредиенты с низким гликемическим индексом [323; 399; 417; 479; 497]. Диета, содержащая продукты с высоким гликемическим индексом, замедляет освобождение желудка от поступившей пищи, уменьшает адсорбцию глюкозы в кишечном тракте, стимулирует секрецию инсулина, лептина и резистина, увеличивает толерантность клеток к глюкозе и ИР. Напротив, потребление продуктов с низким гликемическим индексом не сопровождалось указанными выше негативными эффектами на углеводный обмен [314; 323; 399; 417; 550]. Следует, однако, отметить, что попытки установить взаимосвязь между количеством потребляемого пищевого сахара и риском развития СД - 2 дали противоречивые результаты: из 40 публикаций, посвященных данному вопросу, появившихся в научной литературе, в половине присутствуют указания на наличие подобной связи; в другой половине публикаций - подобная связь полностью отсутствовала [352]. Основываясь на этих данных, автором сделан вывод, что умеренное потребление сахарозы (в пределах 50 г в сутки) не противопоказано лицам как с СД- I, так и с СД-2.

В последние годы установлено, что потребление вязких водорастворимых пищевых волокон (β -гликаны, пектины, гуар, инулин), одновременно с приемом продуктов питания с высоким гликемическим индексом, тормозило усвоение глюкозы в тонкой кишке и увеличение ее количества в сыворотке крови. Водонерастворимые пищевые волокна,

присутствующие в продуктах питания, изготовленных из цельных зерен, способствовали развитию ИР и СД - 2 [351].

На скорость утилизации углеводовсодержащих продуктов влияет:

-температура пищи (при потреблении холодных продуктов процессы расщепления и всасывания протекают более медленно)

-консистенция (жидкая пища усваивается быстро, грубая волокнистая пища-более медленно)

-содержание в пище жира (из жирных продуктов углеводы всасываются более медленно)

-присутствие в рационе пищевых волокон, ненасыщенных жирных кислот, других физиологически активных функциональных макро- и микронутриентов.

Сахарозаменители и ингибиторы α - гликозидаз

Одним из приемов снижения калорийности пищи является замена легкоусвояемых углеводов сахарозаменителями, не утилизируемыми организмом человека или калорийность которых крайне низка [417]. В частности, имеются указания на перспективность включения в различные продукты для лиц, склонных или страдающих СД, такого сахарозаменителя как *D*-тагатоза. Включение в пищевые продукты этого подсластителя вместо сахарозы сопровождается снижением уровня глюкозы и инсулина в плазме крови, а также предотвращает гликозилирование различных белков в мышечной и мозговой тканях. Это способствует снижению риска сосудистых и ментальных нарушений, ассоциированных с СД - 2. *D*-тагатоза обнаружена в значительных количествах в сухом и натуральном коровьем молоке (до 1-3 г/л), сырах, кисломолочных продуктах, содержащих молочнокислые бактерии, соке некоторых тропических растений (например, *Sterculia setigera*) (до 30% всех углеводов) [413]. Имеются указания [25], что попытка снизить массу тела с помощью искусственных заменителей сахара нередко дает противоположный эффект. Установлено, что прием этих заменителей заметно увеличивает длительность желая поест (до 90 и более минут после их приема). На экспериментальных животных показано, что прием аспартама, других сахарозаменителей, хотя и не влияет на уровень инсулина в крови, вызывает раздражение соответствующих вкусовых рецепторов, которое сопровождается возникновением в мозге острого желая поест. Вкус сладкого стимулирует клетки печени увеличивать углеводные и жировые запасы вместо их использования.

Фруктоза не требует для своего усвоения инсулина. В силу своего химического строения она всасывается в три раза медленнее, чем глюкоза. Поэтому повышение уровня глюкозы в крови при использовании в пищу фруктозы происходит медленнее, чем при

употреблении глюкозы или сахарозы. Эти наблюдения послужили основанием резкого увеличения использования этого углевода в питании современного человека. Однако не следует потреблять более 30-40 г фруктозы в сутки. В научной литературе появились данные, что повышенное использование фруктозы, наблюдаемое в последние годы, может иметь и негативные последствия. Оказалось, что этот углевод в печени в большей степени по сравнению с глюкозой метаболизируется в жир. В экспериментах на животных установлено, что включение фруктозы в качестве единственного источника углеводов (или замена ею 50% общего объема простых сахаров) в рацион питания крыс, собак, или приматов снижало уровень циркулирующего в сыворотке крови лептина, индексировало ИР, глюкозотолерантность, ГИ, ГТГ и повышало уровень АД. Хотя наблюдения на людях с включением в их диету фруктозы менее четкие, при выборе этого углевода в качестве источника сахара следует помнить о возможности побочных эффектов его использования в высоких концентрациях [327].

В терапии СД -2 определенное значение придают пищевым добавкам и лекарственным препаратам, блокирующим действие α -глюкозидаз (α -амилаза, глюкоамилаза, инвертаза, декстриназа, мальтаза, галактозидаза и др.), ферментов, участвующих в гидролитическом расщеплении углеводов, и/или действие липополитических ферментов (блокаторы липаз) [368]. В результате этого снижается содержание сахара в крови, которое в дальнейшем поддерживается на нормальном уровне в течение длительного времени. Подобные ингибиторы активности ферментов амилолитического действия позволяют устранять углеводный дисбаланс в организме человека. В России в настоящее время зарегистрирован один препарат с подобным механизмом действия - акарбоза (Глюкобай), псевдотетрасахарид бактериального происхождения. Его назначение нарушает всасывание углеводов в тонкой кишке, снижает постпрандиальную гликемию, потребность в инсулине, уровень ТГ, массу тела и систолическое АД [140].

Заслуживают внимания данные о создании ФПП на основе лактобацилл кишечного происхождения, способных активно утилизировать моно-, дисахариды, крахмалы и олигосахариды в пищеварительном тракте и превращать их в микробные полисахариды, неадсорбируемые и не утилизируемые организмом человека. Включение этих лактобацилл в пищевой рацион предотвращало развитие СД -2 и связанных с ним заболеваний (ожирение, атеросклероз, инфаркт миокарда и других) [511].

Имеются указания, что при употреблении умеренных количеств алкогольных напитков (10 г и 15-20 г в сутки соответственно женщинами и мужчинами) происходит замедление поступления глюкозы из печени в кровь и снижается риск развития СД - 2.

Напротив, при употреблении больших количеств алкоголя (более 200 г в неделю) на 50% увеличивается риск возникновения этого заболевания у мужчин [314].

Макро- и микронутриенты с антидиабетическими эффектами

В таблице 28 представлен перечень основных групп макро- и микронутриентов, присутствие которых в достаточных количествах в ежедневном пищевом рационе, является условием снижения риска СД- 2.

Таблица. 28. Функциональные нутриенты, участвующие в регуляции углеводного обмена

<i>Нутриент</i>	<i>Механизм действия</i>
Ненасыщенные жирные кислоты	Регуляция состава и функций клеточных мембран, количества и спектра эйкозаноидов, снижение гиперинсулинемии
Минералы	Кальций и магний улучшают чувствительность клеток к инсулину; магний повышает эффективность инсулина, нормализует уровень глюкозы крови; хром и ванадий поддерживают в крови необходимый уровень сахара, улучшают транспорт глюкозы в клетки; цинк входит в состав инсулина, повышает чувствительность клеток к инсулину, улучшает транспорт глюкозы; селен проявляет антиоксидантные свойства, оказывает синергидный эффект с цинком, хромом, магнием и кальцием
Пищевые волокна	Предотвращают развитие гликемии, тормозя всасывание из кишечника моно- и дисахаридов; нормализуют микроэкологию пищеварительного тракта; источник образования ЛЖК; регулируют продукцию инсулина и уровень глюкозы крови
Аминокислоты	Глицин стимулирует образование глюкозы из гликогена; валин, лейцин, изолейцин способствуют образованию гликогена, регулируют секрецию инсулина; аргинин оказывает инсулиноподобное действие; таурин повышает чувствительность клеток к инсулину
Антиоксиданты	Витамины <i>E</i> , <i>C</i> , липоевая кислота повышают чувствительность клеток к инсулину, увеличивают транспорт глюкозы, проявляют антиоксидантный эффект; улучшают использование глюкозы; ненасыщенные ЖК повышают чувствительность клеточных рецепторов к инсулину и соответственно снижают гиперинсулинемию
Витамины	<i>B</i> ₁ повышает усвоение глюкозы, восстанавливает чувствительность к инсулину, снижает уровень гликемии и глюкозурии, предотвращает накопление в клетках токсичной молочной кислоты; <i>B</i> ₂ и <i>B</i> ₆ повышают эффективность <i>B</i> ₁ ; биотин проявляет гипогликемическое действие, повышает инсулиночувствительность; липоевая кислота - синергист витамина <i>B</i> ₁ , активизирует транспорт и утилизацию глюкозы, восстанавливает чувствительность клеток к инсулину; инозит восстанавливает чувствительность клеток к инсулину
Лектины растений	Глюкокинины пажитника, полыни горькой, фасоли, коры березы проявляют гипогликемическое действие; миртиллин черники уменьшает толерантность к углеводам; галегин галеги лекарственной восстанавливает активность

		инсулинпродуцирующих клеток в поджелудочной железе
Пробиотики и пребиотики		Восстанавливают микроэкологию пищеварительного тракта, повышают количество и улучшают соотношение тех групп кишечных бактерий, которые участвуют в эндогенном синтезе энергии и поддержании углеводного и липидного гомеостаза

Полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) входят в состав клеточных мембран клеток, регулируя проницаемость, электрические свойства, вязкость и другие важные их свойства. У здоровых людей имеется достаточно много путей эндогенного образования ПНЖК и их метаболитов из линолевой и α -линоленовой кислот, поступающих в организм из различных растительных или животных источников. У лиц с СД метаболические превращения ПНЖК нарушены. Дефицит в организме эссенциальных ПНЖК, изменение количества и спектра основных эйкозаноидов, связанных с ними, нарушает активность клеточных мембран, что сопровождается затруднением поглощения глюкозы и развитием ИР. Именно поэтому в рацион питания лиц, склонных или страдающих СД - 2, рекомендуется включать достаточные количества и в необходимых соотношениях ПНЖК. Потребление пищевых продуктов, содержащих ненасыщенные ЭПК и ДГК (жирная морская рыбы, рыбий жир; масло вечерней примулы, бурачника, содержащих γ -линоленовую кислоту), оказывает благоприятное действие на лиц, страдающих этим заболеванием [197; 219; 314]. С увеличением в составе мембранных липидов ω -3 жирных кислот повышается чувствительность клеточных рецепторов к инсулину и соответственно снижается ГИ. Включение в пищевой рацион белых крыс ω -3 жирных кислот (2,6 г/кг; 0,56% суточной потребности в энергии), при соотношении (n-3) : (n-6), близком 10, предотвращало развитие сахароза индуцируемой ИР у животных за счет повышения чувствительности периферических тканей к инсулину [342]. Назначение лицам, склонным или страдающим СД - 2, лецитина нормализовало синтез инсулина и уровень сахара в сыворотке крови. Этот эффект лецитина связывают со способностью данного фосфолипида компенсировать дефицит в организме ПНЖК. Следует заметить, что некоторые исследователи отрицают прямую взаимосвязь потребления ω -3 жирных кислот с чувствительностью к инсулину [314].

α -липоевая (тиоктовая) кислота

При СД-2 активность антиоксидантной системы снижается. Свободные радикалы повреждают целостность клеточных структур, нарушают функции мембран, способствуют развитию эндоневральной гипоксии, что сопровождается развитием вегетативных нейропатий. Это обуславливает необходимость приема разнообразных антиоксидантов, позволяющих уменьшить или преодолеть негативные последствия окислительного

стресса. В 60-х годах прошлого века было установлено, что у больных СД - 2 заметно снижен уровень α -липоевой кислоты, естественного коэнзима мультиэнзимного комплекса в митохондриях, в которых осуществляется окислительное декарбоксилирование α - кетокислот [7; 187; 188; 562]. Включение в пищевой рацион этого витаминopodobного соединения отчетливо улучшало обмен веществ больных, уменьшало цитратный затор, противодействовало резистентности к инсулину, улучшало утилизацию глюкозы, защищало клетки поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, от разрушающих эффектов свободных радикалов. В основе снижения гипергликемии при создании в организме физиологических концентраций α - липоевой кислоты лежит уменьшение глюконеогенеза. Кроме того, липоевая кислота является универсальным антиоксидантом и защищает жирорастворимые и водорастворимые антиоксиданты типа глутатион, витамины *C* и *E*, кофермент *Q10*, замедляет все виды свободнорадикальных процессов окисления, протекающих в мозговых тканях, артериях, глазах, печени. Липоевая кислота побуждает организм эффективно превращать пищу в энергию, препятствуя отложению жира. Кроме того, липоевая кислота способна выступать в качестве фактора роста для некоторых микроорганизмов [560].

Витамины

По данным Института питания АМН России дефицит витаминов является одним из факторов риска СД - 2. Наиболее важное значение для профилактики этого заболевания имеют витамины группы *B*: *B1* (увеличивает активность фермента транскетолазы, повышающего эффективность усвоения глюкозы и промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле; восстанавливает чувствительность клеток к инсулину, снижает уровень гликемии и глюкозурии, предотвращает накопление в клетках токсичной молочной кислоты и конечных продуктов гликилирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии), *B2* и *B6* (повышают эффективность тиамин, восстанавливают окисление жиров, снижают нагрузку на зависимые от инсулина процессы утилизации глюкозы). Кроме того, известно, что при дефиците витамина *B6* и его коферментной формы-пиридоксальфосфата нарушается обмен триптофана, что сопровождается накоплением ксантуреновой кислоты, образующей с инсулином комплекс, снижающий активность гормона; эти данные позволили говорить о диабетогенном эффекте дефицита этого витамина. Разработка и введение в практику жирорастворимых производных тиамин (аллитиаминов) позволило резко увеличить его всасываемость в кишечнике, создавать более высокую концентрацию витамина *B1* в крови и обеспечивать ее более длительное поддержание [25; 188]. Включение в пищевой рацион необходимых количеств биотин, обладающего гипогликемическим действием и

способствующим повышению инсулиночувствительности, а также липоевой кислоты (главный синергист витамина *B*₁ в углеводном обмене, активирует транспорт и утилизацию глюкозы, восстанавливает чувствительность клеток к инсулину) и инозита (входит в состав клеточных мембран в виде фосфатидилинозита, восстанавливает чувствительность периферических тканей к инсулину, по своему эффекту на углеводный обмен напоминает витамины группы *B*) снижает риск развития СД 2. Назначение биотина в виде пищевой добавки (до 10 мг в день) способствует поддержанию гомеостаза глюкозы за счет регуляции метаболизма ЖК, повышения утилизации глюкозы, стимуляции образования инсулина в поджелудочной железе, стимуляции глюкокиназы, фермента, повышающего синтез и накопление гликогена в печени [484]. Отметим, что значительные количества биотина синтезируются кишечной микробиотой человека. Дефицит витаминов *B*₆, *B*₁₂ и фолиевой кислоты нарушает обмен метионина и ведет к накоплению в плазме крови гомоцистеина, повреждающего эпителий кровеносных сосудов, что ведет к ускорению и утяжелению развития у диабетических больных сосудистых осложнений. Развитию этих осложнений способствует также дефицит витаминов *C*, *E*, *A* и бета-каротина. Витамин *E* снижает риск развития СД - 2 за счет повышения чувствительности клеток к инсулину и увеличения транспорта глюкозы через мембраны эукариотических клеток. Однако данный эффект обнаруживается лишь при длительном систематическом потреблении этого витамина [335].

Поскольку у подавляющего большинства больных с СД - 2 отмечается резко сниженное содержание витамина *C* в тканях и биологических жидкостях, полагают, что назначение аскорбиновой кислоты будет существенно снижать риск развития этого заболевания. В основе этого эффекта витамина *C*, вероятно, лежит его активное участие практически во всех видах обмена и, прежде всего, углеводного, а также выраженное антистрессовое и универсальное антиоксидантное действие. При обеспечении человека физиологическими концентрациями этого витамина удастся предотвращать развитие ожирения, возникновение ССЗ, нормализовать уровень сывороточной глюкозы. Более эффективным для нормализации углеводного обмена является одновременное использование в пищевых целях витаминов *E* и *C*, а также включение в рацион продуктов, содержащих необходимые количества кальция, магния, кобальта, меди и натрия, усиливающих действие обоих витаминов, а также марганца, калия, селена и цинка, повышающих эффект витамина *E* [70].

Имеются указания на профилактические эффекты убихинона и инозита при СД - 2 из-за их способности проявлять антиоксидантные и липотропные свойства; инозит также снижает риск развития при этом заболевании диабетических неврозов из-за своей

способности улучшать скорость проводимости в нервных клетках. Растительным источником инозита является фитиновая кислота, присутствующая в значительных количествах в цитрусовых, зернах, орехах, семенах и бобах. Убихинон и миоинозит присутствуют также в пище животного происхождения [143].

Почти у 70% больных, страдающих СД - 2, выявлено недостаточное количество практически всех указанных выше витаминов в тканях и биологических жидкостях [21; 53; 70; 187; 188].

Макро- и микроэлементы

В механизме развития СД - 2 определенное значение придают нарушениям минерального обмена [21]. Основанием для этого заключения являются данные клинических исследований, а также результаты, полученные при экспериментальном СД, вызванном назначением животным стрептозотозина или аллоксона [331; 372]. У больных с СД - 2 постоянно выявляется дефицит магния, цинка, кальция, марганца, хрома и селена в сыворотке крови. Резкая степень гипомagneзиемии, сочетающаяся с гипергликемией, обнаружена примерно у 30% больных с СД. Назначение магния предотвращало сосудистые нарушения при СД - 2 и вместе с цинком, хромом, селеном улучшало функцию β -клеток поджелудочной железы. Магний стимулирует секрецию инсулина и повышает к нему чувствительность соответствующих рецепторов [101; 138; 219; 528]. Оптимальный баланс кальция и магния во внеклеточном и внутриклеточном пространствах часто является определяющим фактором, контролирующим чувствительность клеток к инсулину [467]. Антиоксидантные эффекты селена обосновывают его применение при СД в комбинации с цинком, хромом, магнием и кальцием [219]. Чувствительность клеток к инсулину зависит также от ионов трехвалентного хрома и ванадия. Наличие в пищевых продуктах этих двух микроэлементов способствует поддержанию в крови необходимого уровня сахара, увеличивает транспорт глюкозы в клетки; в присутствии ванадия заметно снижается уровень образования глюкозы гепатоцитами и происходит стимуляция этого процесса глюкагоном. Одновременно отмечается также отчетливое уменьшение ХС в сыворотке крови и снижение АД. У больных СД - 2 обнаружены более высокие потери хрома с мочой, чем у здоровых людей. Назначение больным пиколината хрома (200-1000 мкг/день) в течение нескольких месяцев (от 4-х до 12) выявило заметное снижение у них уровня глюкозы и количества гликозилированного гемоглобина в крови, более выраженное при приеме высоких доз хрома [53; 70; 143; 300; 485]. Уже указывалось, что цинк принимает активное участие в стабилизации инсулина в секреторных клетках; поэтому его дефицит в организме является лимитирующим фактором образования

данного гормона поджелудочной железы. При недостаточном содержании цинка в биологических жидкостях также отмечается снижение чувствительности клеток к инсулину, вплоть до возникновения истинной ИР. Включение в диету необходимых количеств цинка улучшает и транспорт глюкозы в клетку [508]. Биодоступность цинка повышается в присутствии витамина *B*₆ и бета-каротина [70]. Германейорганические препараты (Панаксел, Гермавит) рассматривают как эффективные средства профилактики и лечения СД. Имеются указания на способность ионов меди проявлять инсулиноподобное действие, выражающееся в повышении активности инсулина, более полной утилизации углеводов, угнетении адреналиновой гипергликемии и снижении уровня молочной кислоты [70]. Известно, что сера является обязательным компонентом аминокислот метионина, цистеина, цистина и таурина, а также глутатиона. Инсулин насыщен серосодержащими аминокислотами, а глутатион является важнейшим эндогенным фактором, препятствующим развитию негативных последствий окислительного стресса. Включение в пищевой рацион продуктов, богатых серой (бобовые, чеснок, лук, капуста), также является диетическим приемом снижения риска СД - 2. Ионы марганца задействованы во многих ферментах, участвующих в контроле уровня сахара в крови, в использовании глюкозы клетками нервной системы. Марганец входит в состав фермента супероксиддисмутазы, ответственной за нейтрализацию свободного радикала супероксида, разрушающего структурные компоненты клеток [70; 143].

Имеются данные, подтверждающие существенную роль ионов железа в развитии СД - 2. Так, избыточное отложение железа в поджелудочной железе и печени повреждает клетки этих органов, а также ухудшает чувствительность тканей к инсулину. Гемохроматоз, часто связанный с диабетом, иногда называют «бронзовым диабетом». У больных с этой формой диабета использование «безжелезной диеты» позволяет уменьшить концентрацию железа в организме и нормализовать сахар крови и вернуть здоровье [191; 537]. Поскольку, природная вода во многих регионах мира, включая РФ, содержит значительные количества неорганического железа, всем больным с начальной стадией СД - 2 рекомендуется определять содержание железа в сыворотке крови. К сожалению, подобные лабораторные исследования крайне редки в современной клинической практике.

Избыточное поступление с пищей ионов натрия (в виде поваренной соли) оказывает негативное влияние на уровень прессорных гормонов и показатели углеводного обмена. Сравнительные исследования людей с различным уровнем потребления натрия показали, что при дозе 207 ммоль/день процент лиц, у которых выявлялось нарушение толерантности к глюкозе и неблагоприятное соотношение глюкоза/инсулин,

увеличивалось вдвое по сравнению с опытной группой, находившейся на низкосолевой диете (48 ммоль/день) [146]. У больных с сочетанной патологией (СД - 2 и АГ) имеет место чрезвычайно высокая чувствительность к хлориду натрия. У каждого второго больного с СД (даже с исходно нормальным уровнем АД) после пищевой солевой нагрузки (200 ммоль/день) происходило отчетливое увеличение уровня АД. Потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в β -клетках поджелудочной железы приводит к нарушению секреции инсулина и развитию гипергликемии. Чем больше теряется ионов калия, тем более выражен диабетогенный эффект [250].

В условиях широкого распространения среди населения привычки пользоваться зубной пастой, обогащенной фтором, следует указать на имеющиеся в литературе данные о способности ионов фтора нарушать углеводный обмен и подавлять окисление ЖК. Ингибирование фтором гликолитических процессов (уже в миллимолярных концентрациях) обусловлено нарушением фосфорилирования глюкозы из-за подавления активности ферментов, участвующих в этом процессе (енолаза, фосфоглицеромутаза), и системы переноса глюкозы через плазмолемму клеток (прямое подавление активности лизосомальных ферментов). При более высоких концентрациях фтор нарушает целостность митохондриальных мембран и ингибирует активность митохондриальных ферментов, участвующих в функционировании цикла трикарбоновых кислот и в цепи переноса электронов (НАД –Н зависимые дегидрогеназы, цитохромоксидаза, сукцинатдегидрогеназа и др.). Одновременно в митохондриях в присутствии этого галогена резко замедляется ацил-карнитиннезависимое окисление свободных ЖК. Токсические эффекты фтора в значительной степени также определяются возрастом человека, индивидуальной чувствительностью к нему органов и тканей, функциональным состоянием клеток, внутриклеточной концентрации этого химического элемента. Разработку программ профилактики СД - 2 в биогеохимических провинциях (южные регионы европейской части России, районы древнего вулканизма, Камчатка, зоны крупных месторождений фосфатов) с повышенным содержанием в почве, воде и во всех звеньях пищевой цепи фтора, следует проводить с обязательным учетом этого фактора [191].

Сконструированы специальные комплексы витаминов и микроэлементов, ежедневный прием которых, в значительной степени, покрывает потребность в них лиц, склонных или страдающих СД - 2. В их состав в том или ином наборе входят витамины С, Е, бета-каротин, ниацин, фолиевая кислота, биотин, пантотеновая кислота, *B*₁, *B*₆, *B*₂, *B*₁₂, а также микроэлементы цинк, хром, магний и селен. Регулярный прием этих комплексов, позволяющий обеспечить организм достаточным количеством указанных видов

витаминов и химических элементов, способствует укреплению организма, регулирует энергетический обмен на клеточном уровне. Это способствует снижению риска как СД - 2, так и прогрессированию хронических осложнений этого заболевания.

Аминокислоты

Определенное внимание в снижении риска СД - 2 уделяется содержанию в пищевом рационе ряда аминокислот. Так, глицин, стимулируя функции гипофиза и синтез глюкагона, усиливает в клетках образование глюкозы из гликогена; *L*-карнитин способствует преобразованию жира в энергию; валин, лейцин, изолейцин активируют синтез гликогена, участвуют в регуляции секреции инсулина. Инсулиноподобное действие на обмен веществ проявляет аргинин. Большое значение в профилактике СД- 2 придают метаболизму триптофана. Данная аминокислота является предшественником образования серотонина, мелатонина, гормонов, участвующих в регуляции пищевого поведения человека, углеводного и белкового обменов, синтеза и активности инсулина; обладает антиоксидантными характеристиками.

Важным пищевым компонентом, положительно влияющим на углеводный обмен, снижающим ИР, восстанавливающим уровень инсулина в крови и улучшающим липидный обмен, является таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) [23; 251; 454]. Эта серусодержащая аминокислота является конечным продуктом обмена метионина, цистина и цистеина. В физиологических концентрациях она оказывает на организм человека разнообразные биологические эффекты: осморегулирующее и мембранопротекторное действие; регуляция кальциевого и калиевого обменов; высвобождение ГАМК, адреналина, пролактина и других гормонов и связанных с ними процессов; усиление транспорта глюкозы в клетки и аккумуляции гликогена в печени и лейкоцитах; замедление апоптоза эндотелиальных клеток, вызванного гипергликемией; уменьшение образования АФК; антистрессорное действие; повышение работоспособности при тяжелых физических нагрузках. Антиоксидантный эффект таурина проявляется ингибированием генерации активных молекул перекисей и супероксидных анионов и нормализацией гипергомоцистеинемии. В поджелудочной железе таурин специфически аккумулируется в α - и β -клетках островков Лангерганса. Прием таурина («Дибикор») в суточной дозе до 1,5 г повышает чувствительность клеток к инсулину, снижает уровни гликозилированного гемоглобина и сахара в сыворотке крови, улучшает показатели углеводного (гликемия натощак, *HbA1c*) и липидного (ОХС, ТГ ЛПНП, ЛПВП) обменов. Включение таурина в стандартную сахароснижающую терапию также сопровождается редукцией массы тела больных. Косвенным подтверждением роли таурина в развитии СД

- 2 является значительное снижение концентрации этого соединения в сыворотке крови больных с этим заболеванием.

Уже указывалось, что СД - 2 характеризуется аккумуляцией в организме, прежде всего в мышечной ткани, свободных радикалов и кислых продуктов. Нарушение энергетического и углеводного обменов приводит к развитию метаболического ацидоза и гипоксии тканей, что часто клинически проявляется в виде такого тяжелого осложнения основного заболевания, как периферическая сосудистая болезнь. Включение в рацион питания больных СД - 2 β -аланина или дипептида карнизина, в состав которого входит данная аминокислота, заметно уменьшало клинические проявления сосудистых нарушений (боль в мышцах, хромота, неспособность передвигаться или подниматься по лестнице и т.д.) и улучшало качество жизни. В основе позитивных эффектов указанных пищевых добавок лежит их способность нейтрализовать свободные радикалы, кислые продукты и снижать степень выраженности гипоксии за счет коррекции кислотно-щелочного равновесия в тканях [316]. В экспериментах на крысах установлено, что длительный прием *S*-аденозил-*L*-метионина улучшает функционирование митохондрий в скелетных мышцах и повышает чувствительность тканей к инсулину [389].

Пищевые волокна

За последние 40 лет суточное потребление пищевых волокон заметно уменьшилось (например, потребление резистентных крахмалов упало с 7-9г до 3-7 г). Между тем, включение в пищевой рацион резистентных крахмалов (не менее 20 г в день в виде семян, зерен, сырого и вареного картофеля, зеленых бананов, зерновых хлопьев) снижает выброс инсулина по сравнению с приемом с пищей обычных крахмалов или простых углеводов [301; 550]. Ежедневное потребление продуктов питания, содержащих пищевую клетчатку (не менее 30 г/день), снижает потребность в инсулине на 25-50%, благоприятно влияет на уровни глюкозы и липидов крови [54; 136; 138; 497; 550]. Растворимые пищевые волокна (пектины, бета-глюканы, олиго- и полифруктаны, гуаровая камедь, олигосахариды бобовых, молочные галактоолигосахариды и другие) предотвращают развитие гликемии из-за торможения всасывания из кишечника простых углеводов. В основе ингибирования всасывания моно- и дисахаридов из кишечного тракта, как полагают, лежит формирование растворимыми пищевыми волокнами гелеподобных растворов, затрудняющих всасываемость этих углеводов. Не исключаются также и конкурентные взаимоотношения между водорастворимыми пищевыми волокнами и простыми углеводами за транспортные белки и ферменты, участвующие в метаболизации углеводсодержащих пищевых субстратов [267]. Наиболее выражены гипогликемический эффект и восстановление чувствительности тканей к инсулину у гуаровой камеди [406]. В экспериментах на мышцах

установлено, что 6-9 недельное назначение животным амилопектина (крахмал с разветвленной молекулой, обладающий низким гликемическим индексом) улучшает инсулиночувствительность клеток в большей степени, чем пектин (крахмал с неразветвленной молекулой и с высоким гликемическим индексом). Чем медленнее утилизируются пищевые волокна, тем более равномерно осуществляется секреция инсулина. Пищевые волокна характеризуются также способностью подавлять формирование свободных ЖК и благоприятно влиять на метаболизм ХС. При систематическом потреблении в достаточных количествах пищевых волокон уменьшается экскреция глюкозы с мочой, увеличивается образование и высвобождение желчных кислот с фекалиями, тормозится абсорбция нутриентов и их экскреция с фекалиями.

Пищевые волокна, склонные к набуханию, замедляют абсорбцию углеводов в тонкой кишке, в результате чего продукция пептида *GLP* и уровни инсулина снижаются [293].

Грубоволокнистые пищевые волокна в значительных количествах присутствуют в смородине, малине, землянике, калине, рябине, грибах, сушеных яблоках, овсяной крупе, свекле, моркови, капусте, помидорах, репе, фасоли, орехах, отрубях, крупах, других овощах и фруктах. В пищевом рационе различные пищевые волокна проявляют комплементарный друг для друга позитивный эффект.

Другие растительные функциональные ингредиенты

Для профилактики СД - 2 и снижения клинических проявлений этого заболевания используются около 150 лекарственных растений. Имеются указания, что природным средством, обладающим способностью снижать риск возникновения этого заболевания является чеснок. Присутствующие в нем серусодержащие соединения (аллилы) регулируют метаболизм глюкозы в печени, стимулируют секрецию инсулина в поджелудочной железе, нормализуют уровень этого гормона в крови [104; 270]. При включении в диету здоровых взрослых людей сладкого миндаля отмечались более низкое содержание в их плазме крови гликозилированных белков и менее выраженная гликемия и инсулинемия по сравнению с теми лицами, кто употреблял хлеб, рис, картофель без включения в пищу этих орехов [388]. В галеге лекарственной, пажитнике, полыни горькой, чернике, фасоли обыкновенной, элеутерококке, коре березы, корнях лопуха и одуванчика и других растениях обнаружены глюкокинины (лектины или лектиноподобные соединения), обладающие гипогликемическим, антиоксидантным действием, восстанавливающие активность β -клеток поджелудочной железы, угнетающие синтез липопротеидов и другими эффектами, восстанавливающими углеводный обмен за счет улучшения функционирования клеточных мембран, связывания инсулина с

тканевыми рецепторами, снижения содержания углеводов в крови и т.д. [102]. Так, в фасоли обнаружен лектин галегин (гаунидинизоамилен), действие которого напоминает эффекты сульфаниламидов и бигунидина, лекарственных веществ, используемых для лечения СД - 2. Из элеутерококка изолированы элеутерозиды с гипогликемической активностью; один из них (сирингин) проявляет инсулиноподобное действие. В листьях черники обнаружены глюкокинины миртиллин и неомиртиллин, способные снижать уровень гликемии в сыворотке крови, защищать стенки сосудов, предотвращать развитие зрительных нарушений. Многие лекарственные растения содержат в своем составе глюкокинины, оказывающие гипогликемический эффект за счет подщелачивания биологических жидкостей организма. В слабощелочной среде в присутствии ионов кальция глюкоза спонтанно превращается во фруктозу или маннозу, для метаболизации которых не требуется инсулин; это снижает потребность в данном гормоне. Некоторые растения стимулируют прямо или опосредованно выделение инсулина. Другие обогащают организм витаминами, микроэлементами, биофлавоноидами, сапонинами, органическими кислотами, ферментами и другими физиологически активными соединениями, благоприятно влияющими на углеводный обмен, накопление гликогена, функции поджелудочной железы [104; 538].

Роль микробиоты пищеварительного тракта в развитии и профилактике сахарного диабета типа 2

В последние годы все большее внимание привлекает идея о взаимосвязи этиопатогенеза СД - 2 с микробиологическими нарушениями пищеварительного тракта человека. Одной из важных причин этих нарушений является резкая смена структуры пищевого рациона в последние несколько десятилетий. Согласно современным представлениям, структура и состав микробиоты пищеварительного тракта - это отражение длительной селекции, которая осуществлялась на двух уровнях:

- на уровне микроорганизмов, когда в результате многовекового взаимодействия «хозяин – его микрофлора» происходила селекция наиболее конкурентных видов;
- на уровне хозяина, когда организм отбирал те виды микроорганизмов, представители которых максимально способствовали поддержанию жизни хозяина.

Из сказанного следует, что должны существовать как механизмы, стабилизирующие кооперативное взаимодействие хозяина и его микрофлоры, так и механизмы, способствующие функциональной стабильности кишечной микробиосистемы [243; 272; 377].

К настоящему времени накоплен значительный объем информации, свидетельствующий об активной роли симбионтной микробиоты кишечника в

углеводном, жировом и аминокислотном обменах человека. Исследование протеома лишь одного представителя рода *Bacteroides* (*B.thetaiotaomicron*, размер генома 6,3Mb) показало, что эти облигатно анаэробные микроорганизмы продуцируют 226 гликозид гидролаз и 15 полисахаридлиаз, способных деградировать широкий спектр гликозидных связей, и 162 гомолога двух белков на наружной мембране, распознающих и связывающих крахмал - схожие полисахариды. Напротив, весь геном человека (2,86Gb) детерминирует лишь 98 гликозид гидролаз. У человека отсутствуют энзимы, способные к деградации ксилан -, пектин-, арабиноза-содержащие полисахариды, которые широко представлены в растительной, в том числе, пищевой клетчатке. Если говорить суммарно о всем спектре ферментов подобного типа в пищеварительных соках человека и у бактероидов (*B.thetaiotaomicron*), то окажется, что это соотношение составит 64:1 в пользу микроорганизмов [272; 382]. Микробный метаболизм нутриентов вдоль всей длины кишечника следует рассматривать как сумму огромного числа самостоятельных или синтрофных взаимоотношений между микроорганизмами, фиксированными к определенным участкам пищеварительного тракта. Структура слизистой и поверхностных гликанов эпителиальных клеток детерминируется генотипом хозяина, а также находится под влиянием микробных регуляторных механизмов, влияющих на экспрессию генов хозяина. Ковоэволюция разнообразия гликанов хозяина и большая коллекция микробных гликозид гидролаз, регулируемых присутствующими в экониче нутриентами, позволяют в системе «хозяин и его микробиота» быстро и эффективно отвечать на изменение диеты и максимизировать образование энергии без необходимости изменять видовой состав, присутствующих в биотопе бактерий. Чтобы адаптироваться к разнообразным субстратам штаммы *B.thetaiotaomicron* способны с повышенной скоростью изменяться как в плане экспрессии соответствующих генов полисахаридного синтеза, так и в собственном геноме. Секвенирование ДНК типового штамма данного вида бактероидов позволило выявить наличие в составе его генома 1-ой плазмиды, 63 транспозона, 43 интразы, 4 гомолога конъюгативного транспозона [557]. Мутационные и рекомбинационные процессы, горизонтальный и вертикальный перенос генов позволяют бактериям кишечника стабильно сохраняться в конкретной экологической нише.

Сравнительные исследования безмикробных и конвенциональных мышей с использованием современных приемов молекулярной биологии позволили выявить те многочисленные функции хозяина, которые находятся под регулирующим влиянием индигенной микрофлоры, включая энергетический обмен. Колонизация безмикробных животных штаммом *B. thetaiotaomicron* изменяло экспрессию ряда генов мышей, которые участвовали в процессах абсорбции углеводов в пищеварительном тракте и доставки

глюкозы в клетки. В частности, оказалось, что микробная колонизация активизировала экспрессию генов, ответственных за синтез белков, участвующих в транспорте ионов натрия и глюкозы, что улучшало адсорбцию глюкозы из просвета кишечника. Это, в свою очередь, способствовало увеличению уровня сывороточной глюкозы и инсулина, а также скорости поглощения глюкозы эпителиальными клетками [273; 377]. Одновременно активизировались также процессы липогенеза в печени. Соединениями, ответственными за индукцию липогенеза, являются микробные ЛЖК [483].

Идея, что эффективность работы биореакторов в пищеварительном тракте, существенно влияет на энергетический баланс человека, подтверждается и следующими наблюдениями. Во - первых, хорошо известно, что кишечная микробиота различается у отдельных лиц, что обусловлено особенностями генотипа хозяина [242; 565]. Во - вторых, длительные даже небольшие различия между синтезом и тратой энергии ведут к увеличению массы тела. Так, если энергетический баланс ежедневно будет превышать потребности в энергии на 12 ккал, это за год увеличит массу жировой ткани взрослого человека на 0.45 кг. Если компенсаторные механизмы хозяина не приведут к ликвидации этой ежегодной жировой прибавки, то за десять лет масса тела человека увеличится в среднем на 5 кг. Именно этот механизм, как полагают, лежит в основе избыточной массы тела у значительного числа жителей США в возрасте 25-31 год [415]. В третьих, микробиота пищеварительного тракта сама является существенным потребителем энергии. Расчетные данные показали, что лица, использующие, так называемую, «британскую диету», должны ежедневно потреблять 50-65 г моно- и дисахаров для энергетического обеспечения микроорганизмов толстого кишечника, чтобы восполнить те 15-20 г бактерий (по сухому весу), которые с фекалиями ежедневно удаляются из организма.

При дисбалансе микробной экологии различные биотопы пищеварительного тракта нередко колонизируются несвойственными им штаммами микроорганизмов. Как результат в пищеварительном тракте могут синтезироваться модифицированные формы глюкозы, других сахаров или органических кислот, которые, как уже указывалось ранее, способны блокировать инсулиновые рецепторы в печени, мышечной и жировой тканях. Нарушения работы «биореактора толстой кишки» может стать фактором риска, с одной стороны, развития ожирения, а с другой, ИР и СД – 2.

По мнению [273] при оценке эффективности работы биореактора следует принимать во внимание, что в толстом кишечнике человека метанобразующие архибактерии являются заключительным звеном микробной метаболизации сложных полисахаридов и других гликозидов. Метаногены снижают уровень водорода,

образующегося в процессе метаболизации углеродсодержащих соединений другими анаэробными бактериями. Микробное включение водорода в молекулу метана улучшает ферментационные процессы в толстой кишке. Преобладающим видом метаногенов в кишечнике человека является *Methanobrevibacter smithii*. Метаболическая активность представителей этого вида архибактерий в значительной степени лимитируется содержанием ионов никеля, которые входят в состав микробных гидрогеназ. В условиях экспериментальной никельнедостаточности грызунов и жвачных животных установлено, что никель крайне необходим для их нормальной жизнедеятельности, в том числе и для функционирования анаэробной микробиоты пищеварительного тракта [191].

Исследование синтрофических бактериальных и архибактерий взаимоотношений на модели простых гнобиологических моделей на фоне различных по составу диет позволит более детально определить степень участия микробиоты дистального отдела кишечника в энергообеспечении и других функциях организма человека.

Назначение молочнокислых бактерий животным, обработанных аллоксаном, задерживало развитие у них СД. Включение в корм животных пищи, содержащей аргинин или нитропруссид натрия, восстанавливало их антиоксидантный статус и предотвращало развитие аллоксан-индуцированного разрушения бета - клеток поджелудочной железы [284]. Оральное введение животным (овцы) ацетата уменьшало концентрацию глюкозы в плазме, а пропионата стимулировало секрецию инсулина. Введение пропионата в портальную вену животных стимулировало выработку инсулина даже в отсутствие повышенного уровня глюкозы крови. У людей назначение ЛЖК, включая бутират и ацетоацетат, стимулировало секрецию инсулина только при наличии повышенных концентраций глюкозы в крови. Ректальное введение ацетата (90 ммоль) и пропионата (60 ммоль) повышало содержание инсулина в сыворотке крови. Поскольку содержание ЛЖК в организме зависит от состояния микробиоты пищеварительного тракта, следует предполагать, что при микробиологическом дисбалансе нарушается не только количество ЛЖК и их соотношение, но и изменяется синтез инсулина и количество глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные, что некоторые бактериальные эндотоксины проявляют гипогликемическое и инсулиноподобное действие. У больных с СД 2 типа выявлены штаммы кишечных палочек, способные блокировать инсулиновые рецепторы в кишечнике. Некоторые молочнокислые бактерии (лактобациллы) продуцируют инсулинсхожие субстанции [242]. По данным итальянских исследователей [303] назначение экспериментальным животным комплексного пробиотика *VSL#3* (8 различных штаммов молочнокислых бактерий) предотвращает развитие у них воспалительных процессов в поджелудочной железе и разрушение инсулинпродуцирующих β - клеток.

Авторы связывают выявленный ими эффект со стимуляцией пробиотическими бактериями продукции интерлейкина *IL10* в Пейеровых бляшках, селезенке и поджелудочной железе.

Назначение больным с СД бифидобактерий, лактобацилл и других пробиотических бактерий заметно улучшало их состояние, снижало потребность в инсулине, уменьшало в сыворотке крови содержание гликированного гемоглобина, консолидировало ремиссию, приводило к коррекции кишечной микрофлоры [45; 59; 241].

Пищевые волокна, которые подвергаются микробной ферментации, вызывают коррекцию микробной экологии толстой кишки и снижают риск развития и клинико-лабораторные проявления СД-2. Имеются наблюдения, что пектины поступающие в организм человека с натуральными продуктами питания или ФПП снижают секрецию инсулина в поджелудочной железе и концентрацию глюкозы в крови. Схожие эффекты наблюдается и под влиянием гуммиарабика, присутствующего в значительных количествах в соке индийской акации. Систематический прием БАД и ФПП на основе топинамбура (с содержанием 75% инулина) снижало уровень глюкозы в сыворотке крови больных в среднем на 16 %. Потребление камеди, как источника гуммиарабика, приводило к замедлению поглощения простых сахаров из пищеварительного тракта и нормализовало содержание инсулина и глюкозы в сыворотке крови. Для уменьшения повышенного газообразования в кишечнике, связанного с приемом гуммиарабика и инулина, рекомендуется одновременно принимать нерастворимые пищевые волокна. Исследование механизма позитивного эффекта фруктанов (инулина и олигофруктозы) на различных экспериментальных моделях показало, что их назначение увеличивало у животных продукцию гастроинтестинальных гормонов (например, глюкагон - схожий амид пептид-1-*GLP-1*), участвующих в регуляции синтеза инсулина, снижало образование грелина и аппетит. У диабетических мышей, получавших олигофруктозу, уменьшалась глюкозотолерантность, увеличивалась продукция инсулина, более равномерно происходило нарастание концентрации глюкозы в крови после ее приема, снижалась масса тела. Основываясь на этих данных, авторы [260; 293; 306; 308; 309] пришли к выводу, что положительное влияние инулина и олигофруктозы на липидный и углеводный обмены у человека, реализуется через их способность усиливать секрецию кишечных пептидов, вызывающих эффект насыщения, а также повышать продукцию инсулина поджелудочной железой. По мнению [550], полезность включения инулина и олигофруктозы в пищевой рацион больных СД-2, прежде всего, связана с их способностью восстанавливать микробную экологию толстого кишечника из-за повышения в просвете пищеварительного тракта содержания ЛЖК. Позитивное влияние

этих кислот на иммунную систему, липидный и холестериновый обмены, их антиканцерогенное действие обеспечивает дополнительный благоприятный эффект этих фруктанов на здоровье больных СД-2.

Комбинированное назначение фруктанов с изофлавонами сои также весьма полезно лицам, склонным или страдающим СД - 2. Известно, что соевые изофлавоны приобретают биологическую активность только после их микробной трансформации в толстой кишке. Фруктаны, способствуя селективному увеличению в толстой кишке бифидобактерий, таким образом, увеличивают выход активных изофлавонов, особенно соевого эквиола. Поскольку больные с СД-2 представляют собой группу повышенного риска по ССЗ, улучшение у них липидного метаболизма при назначении функциональных пищевых волокон благоприятно отражается и на состоянии ССС. Для профилактики и лечения СД-2 в пищевой рацион следует обязательно включать различные пищевые волокна, в особенности олигосахариды, в комплексе со стеролами, семенами и орехами (особенно миндальным орехом). Комбинирование пищевых волокон или схожих с ними субстанций с другими функционально активными ингредиентами следует рассматривать, как перспективное направление в области создания ФПП для снижения риска СД - 2 и связанных с ним других заболеваний [387].

Глава 5. Эпидемиология и последствия сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) - это большая группа дегенеративных заболеваний, поражающих сердечно-сосудистую систему (ССС) человека. Они характеризуются сужением просвета сосудов, что ведет к длительному нарушению снабжения тканей и органов кислородом. ССЗ включают в себя гипертоническую болезнь (ГБ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт (МИ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и некоторые другие. ССЗ являются одной из основных причин смертности и потери трудоспособности лиц зрелого и пожилого возраста. В 2001 году доля смертей от ССЗ в мире составила 55,5% в структуре общей смертности. В Европейском Союзе 20%-43% всех случаев смерти связано с ССЗ (1,4 -2 млн. смертных случаев ежегодно); свыше 30 млн. человек страдает этими заболеваниями. От МИ ежегодно в мире умирают около 5 млн. человек; более 15 млн. человек переносят не фатальный инсульт, от которого 25% больных умирают в течение первого месяца и около 40% в первый год [196; 369].

От других индустриально развитых стран Европы Россия отличается как по абсолютным показателям смертности от ССЗ, так и их динамикой, занимая первое место в мире и опережая даже бывшие советские республики (Казахстан, Украина). Показатели смертности от этих заболеваний среди мужчин и женщин в конце XX-го века в России были в 5,9 раз выше, чем во Франции, в 4,4 раза выше, чем в Италии, в 3,5 раза выше, чем в Великобритании, Германии, Финляндии и в 3 раза, чем в США; (в начале 70-х годов прошлого века смертность от ССЗ в Финляндии равнялась уровню нынешней российской). Ежегодно по этой причине в России умирает более 1 млн. человек (уровень смертности - свыше 55%; инвалидности - 48,8%). Это обуславливает убыль населения в пределах 700-900 тыс. в год. В структуре смертности от ССЗ на долю ИБС приходится у мужчин 60%, у женщин-41%, МИ, соответственно, 25% и 39% [13; 28; 108; 117; 151].

За последние 5 лет уровень заболеваемости болезнями органов кровообращения в нашей стране вырос в 1,3 раза и составил на начало этого столетия более 20 млн. человек. Особую тревогу вызывает значительный рост ССЗ у российских детей (более, чем на 70%) и подростков (более, чем на 60%). [66; 195].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время выявлено более 250 факторов риска возникновения ССЗ. Среди них важнейшими по данным [13; 66; 79; 117; 151; 162; 174; 227; 228; 231; 373] являются:

-несбалансированное питание

- курение, злоупотребление алкоголем
- психоэмоциональные стрессы (депрессия)
- ожирение
- инсулинорезистентность
- дислиппротеидемия
- повреждение эндотелия сосудов
- гипергомоцистеинемия
- гиподинамия
- загрязнение окружающей среды
- национальная принадлежность, возраст, пол

К перечисленным факторам риска ССЗ следует добавить оксидативный стресс с повышением активности перекисных и свободно-радикальных процессов (синдром перекисидации) [12; 201; 219], воспалительные процессы в эндотелии сосудов, ассоциированные с бактериальными эндотоксинами, экзотоксинами и вирусами [79; 114; 174; 201]. В последние годы все большее значение в качестве факторов риска этих заболеваний придают депрессии [213] и микроэкологическим нарушениям в пищеварительном тракте [58; 114; 201; 227; 243]. Не вызывает сомнения и генетическая предрасположенность к ССЗ [361].

В отличие от немодифицируемых факторов (возраст, пол, национальная принадлежность, генетическая предрасположенность) воздействие на поведенческие, социальные и биологические факторы, связанные с образом жизни и средой обитания, позволяет снижать риск ССЗ, их распространенность, тяжесть клинического проявления и раннюю смертность. Для жителей России среди коррегируемых факторов риска, определяющих возникновение и прогрессирование ССЗ, наиболее значение имеют психосоциальный стресс, несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем и курение [150]. При этом особое и все возрастающее внимание во всем мире придается характеру и составу питания современного человека [61; 354]. В многочисленных исследованиях установлено, что избыточная энергоценность продуктов питания с повышенным содержанием жиров и белков животного происхождения, поступление с пищей значительных количеств натрия, холестерина и алкоголя, редкие и обильные приемы пищи, дефицит растительных масел, пищевых волокон, некоторых липотропных соединений, витаминов группы В, макро- и микроэлементов предрасполагают к развитию этих заболеваний. Напротив, включение в пищевой рацион определенных пищевых ингредиентов или группы их ведет к снижению риска ССЗ [61; 173; 205; 369; 409].

Глава 6. Гипертоническая болезнь и функциональное питание

8 ноября 2005 г исполнилось 100 лет со дня открытия российским врачом и ученым Н.С. Коротковым аускультативного метода измерения систолического и диастолического АД. В последующем этот методический прием получил общественное признание и был утвержден ВОЗ как единый стандарт для измерения кровяного давления. В настоящее время для мониторинга АД предложены также разнообразные автоматические и полуавтоматические системы. Однако в рутинной практике рекомендуется использовать только те измерители АД, которые соответствуют требованиям Протокола Европейского общества по проблемам гипертонии (*ESH*), принятому в 2001 году. Согласно рекомендациям ВОЗ, измерение АД должно производиться после 5-ти минутного отдыха в положении сидя, на обеих руках, с использованием манжетки соответствующего образца. Уровень АД определяется полом, возрастом, этнической принадлежностью, степенью физической и умственной активности, величиной барометрического давления, циркадными ритмами, температурой и влажностью окружающей среды и другими факторами [1; 210; 281; 458]. Так, например, в период с часу ночи до пяти часов утра АД самое низкое; к восьми часам утра оно резко повышается, после чего сохраняется без каких-либо резких колебаний. В период с 23 часов до полуночи АД вновь начинает снижаться. При однократном измерении АД его повышение выше нормы может быть обнаружено у 40-50% взрослых людей. В связи с этим рекомендуется осуществлять динамический контроль за уровнем АД (проводить суточное мониторирование АД), в том числе самими пациентами [4; 97]. Благодаря широкому использованию аускультативного метода измерения кровяного давления, удалось распознавать у больных повышенное АД, оценивать распространенность его среди человеческой популяции, выявлять негативные последствия этого состояния и вести контроль за эффективностью проведения лечебно-профилактических мероприятий при АГ.

Эпидемиология гипертонической болезни и ее последствия

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению ГБ, принятым в 2001 году, целевым (нормальным) уровнем АД являются значения, не превышающие 140 и 90 мм. рт.ст. К сожалению, повышенное АД является самым распространенным в мире сердечно-сосудистым синдромом и в силу высокого риска смертельных исходов от осложнений АГ ее профилактика и лечение представляет собой общемировую медицинскую и социальную проблему. АГ в настоящее время рассматривают как величайшую в истории человечества пандемию, в значительной степени, определяющую всю структуру ССЗ и смертности. Ее

подразделяют на первичную (синоним гипертонической болезни - ГБ) и вторичную симптоматическую (почечная, эндокринная, гемодинамическая и т.д.). Более 90-95% всех случаев АГ составляет ГБ (термин, впервые предложенный Г.Ф.Лангом в 1948 г.). Вторичная АГ возникает у 85% больных с хроническими заболеваниями почек различной этиологии.

АГ отмечается в среднем у 20-25% взрослого населения планеты; при этом многие лица не подозревают о ее наличии. В 2005 году количество лиц с АГ в мире достигло 1,08 млрд.; в 2030 году этот показатель, как полагают, составит 1,78 млрд. человек. В Португалии АГ выявляется у более 40% взрослого населения. При этом только 46,1% лиц, страдающих ГБ, знают о его наличии. В США повышенное АД обнаружено у 20-40% взрослого населения (при этом лишь двое из трех, страдающих ГБ, имеют диагноз этого заболевания и подвергаются медикаментозному лечению). У жителей большинства других стран этот синдром встречается с частотой порядка 5-10%. Среди лиц старше 65 лет АГ обнаруживается у 50% и 70% представителей соответственно белой и черной расы. Распространенность этого состояния у мужчин в молодом и среднем возрасте в целом выше, чем у женщин. В возрастной группе старше 55 лет число женщин, страдающих АГ, начинает превышать таковое мужчин. У женщин после 75 лет распространенность ГБ достигает 80% [131; 228].

В РФ зарегистрировано более 7 млн. человек, страдающих ГБ. Однако, по мнению специалистов, АГ имеет место у 30% населения (у более 40 млн. человек). В Европейской части РФ самая низкая распространенность АГ отмечается в Республике Татарстан (32,4% населения); наиболее часто она выявляется у жителей Рязанской области (44,6%) [Фомин, 2007]. АГ наблюдается у 39% российских мужчин и у 41% женщин в возрасте 18 лет и старше. Распространенность АГ в возрастной группе старше 60 лет достигает 62% у мужчин и 72,6%- у женщин. Особую тревогу вызывает высокая распространенность АГ в молодом и трудоспособном возрасте. Повышенные цифры АД отмечены у 23,1% лиц в возрасте 17-29 лет; первичная АГ у детей и подростков в зависимости от возраста колеблется в пределах 2,4-18%. В дальнейшем у каждого третьего ребенка с повышением АД формируется ГБ [212; 226]. Согласно наблюдениям [91], в возрасте 7-12 лет эссенциальная гипертония является относительно редким явлением (встречается у 15-30%) детей. В подростковом периоде ГБ составляет 85-95% всех случаев АГ. Более чем у 30% подростков АГ встречается в сочетании с ожирением. За последние 4 года в Центральных регионах России отмечается неуклонный рост распространенности АГ, преимущественно за счет возрастных групп от 20 до 29 лет и от 40 до 49 лет [210].

АГ является основным фактором риска сердечно-сосудистых и других заболеваний (ИБС, ХСН, МИ, нарушение работы почек и других органов) у более 64% больных [93; 210]. У 4-8% беременных АГ является второй по значимости причиной перинатальных осложнений и материнской смертности [1; 43]. Риск смертельного исхода, связанный с повышенным систолическим давлением, у мужчин (40-59 лет) и женщин (30-69 лет) составляет для МИ соответственно 81% и 73%, для ИБС - 41% и для всех ССЗ - 39% и 42% [111; 181; 214; 282].

Состояние, начинающееся как функциональное расстройство, в последующем приводит к специфическим органным поражениям, инвалидизации и смерти больных. Полагают, что в России, например, 2,5 млн. больных ГБ имеет осложнения в виде ИБС и 2,1 млн. - в виде цереброваскулярных болезней. ГБ лидирует не только по распространенности, но и по затратам на ее лечение, являясь причиной 20-40% всех амбулаторных визитов к врачам. Ежегодный экономический ущерб, обусловленный временной и стойкой утратой трудоспособности, преждевременной смертностью российского населения по причинам АГ и ее осложнений, составляет около 12 млрд рублей, а затраты, связанные с лечением и реабилитацией таких больных, превышает 22,2 млрд рублей. Ожидаемые экономические потери от заболеваемости, инвалидизации и смертности населения от АГ и ее осложнений в 2008 г в России могут превысить 100 млрд. рублей. [31; 43; 113; 151; 181; 195; 214]. В США ежегодные затраты только на лекарственные препараты, используемые для коррекции АД, превышают 45 млрд. \$ [282].

Этиопатогенез гипертонической болезни

Развитие ГБ детерминировано множеством сложно взаимодействующих генетических, метаболических, гемодинамических, нейрогуморальных и ряда других факторов, которые приводят к нарушению механизмов регуляции таких гемодинамических механизмов, как сердечный выброс, сопротивление стенок аорты и ее крупных ветвей, общее периферическое сосудистое сопротивление, вязкость крови и объем циркулирующей крови [72]. Нарушение этих гемодинамических показателей при АГ вначале носит транзиторный характер, а затем при длительных, в особенности непрерывных воздействиях происходит необратимое повреждение механизмов саморегуляции кровообращения, сопровождающееся стойким увеличением кровяного давления. Клинические проявления АГ при МС характеризуются нарушением суточного ритма АД, концентрической гипертрофией левого желудочка, увеличением пульсового давления, тахикардией, повышением общего периферического сопротивления без изменения сердечного выброса [122].

Опубликованные в последние годы результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений свидетельствуют, что в патогенезе первичной АГ важную роль играют сужение мелких артерий (артериол), изменение региональной и локальной жесткости сосудов, величины ударного объема сердца, дефицит, избыток или дисбаланс содержания в пище, биологических жидкостях и сосудистых стенках ионов натрия, калия, кальция, насыщенных ЖК, других физиологически активных ингредиентов, ГХС, ГТГ, усиленная продукция и активность прессорных гормонов (вазопрессина, норадреналина, гипертензина и др.), наследственная предрасположенность, оксидантный стресс, избыточная масса тела, сниженная физическая активность, микробиологические нарушения в пищеварительном тракте и другие патофизиологические нарушения [30; 97; 109; 111; 115; 134; 147; 181; 217; 221; 228; 253]. В отдельных работах раскрывается причинно-следственная связь конкретных факторов риска и ГБ (таблица 29).

Таблица 29. Факторы риска гипертонической болезни

- генетическая предрасположенность
- несбалансированное питание, включая хронический дефицит питьевой воды
- избыточный вес
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия
- повышенная активность симпато - адреналовой (САС) и ренин – ангиотензин - альдостероновой (РААС) систем
- гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия
- гиподинамия
- токсическое воздействие различных физических и химических факторов окружающей среды
- функциональные (связанные со стрессами различной природы) или патологические нарушения в центральной нервной системе
- дисфункция эндотелия
- нарушение продукции и дисбаланс различных биологически активных веществ, участвующих в регуляции артериального давления
- дисбаланс микробной экологии пищеварительного тракта
- внутриклеточная инфекция, вызванная вирусами герпеса 1 и 2 типа, Эпштейн-Барр вирусом, *Ch.pneumoniae*, *T. gondii*).
- другие факторы

В пользу наследственной предрасположенности ГБ говорит известный факт высокой корреляции уровня АД у гомозиготных близнецов и отсутствие таковой у гетерозиготных среди подростков из семей, где один или оба родителя страдают АГ по сравнению с теми детьми, родители которых имеют нормальное АД (соответственно 30,2% и 3,7%) [91]. Наличие у каждого человека своей неповторимой комбинации генов,

различным образом реагирующих на воздействие внешних агентов и особенностей диеты, также подтверждает наследственную природу этого заболевания [80]. Число генов, которые могут принимать участие в патофизиологии ГБ, исчисляется десятками. Среди них называют гены, детерминирующие рецепторы к ацетилхолину в симпатических ганглиях и рецепторы к ЛПНП, а также гены, контролирующие образование тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза катехоламинов и другие. Существование в человеческой популяции лиц с различными аллелями этих генов, как полагают, является важной причиной предрасположенности к АГ. В настоящее время выведена линия крыс с реакцией на стресс в виде повышения АД до 200 мм рт. ст. [125].

На наличие причинно-следственной связи между психо-эмоциональным стрессом, сопровождающимся депрессией, и АГ указывают [46]. По мнению [474] центральным патофизиологическим механизмом развития АГ в сочетании с ДЛП является ИР. Роль ГХС в возникновении и прогрессировании АГ заключается в снижении солечувствительности, синтеза и аккумуляции *NO*, повышении внутрисосудистого давления на стенки мелких сосудов, выхода ионов кальция в гладкомышечные клетки, активности эндотелина -1 и других вазоконстрикторных субстанций, в развитии оксидантного стресса. В пользу важности ГХС в патогенезе АГ говорит и нередко наблюдаемое снижение АГ при проведении гиполипидемической терапии (например, статинами) [94]. Имеются доказательства, что оксидантный стресс, особенно обусловленный повышенной продукцией супероксида (O_2^-) в тканях сосудов, тесно связан с развитием АГ. Подтверждением этому являются данные, что назначение крысам с генетически обусловленной спонтанной гипертензией, мелатонина, одного из наиболее мощных эндогенных антиоксидантов, приводит к снижению цифр АД [97]. АФК взаимодействуют с *NO*, что приводит к уменьшению его уровня, возникновению АГ, а затем к эндотелиальной дисфункции [424; 561]. Назначение супероксиддисмутазы, снижающей проявления оксидантного стресса, оказывало заметный гипотензивный эффект у крыс со спонтанной АГ [455]. Г У лиц с ожирением вероятность развития ГБ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [124].

Интенсивное и длительное воздействие на организм различных экзогенных и эндогенных стрессовых агентов нарушает образование и эффекты антигипертензивных медиаторов (серотонин, инсулин, *NO*, простаглицлин), которые отвечают за расслабление тонуса гладких мышц сосудов, и биомодуляторов (ренин, ангиотензин II, тромбоксан A_2 , эндотелины, вазопрессин, альдостерон и другие минералкортикоиды, натрийуретический фактор, адреналин), участвующих в повышении их тонуса [72; 123; 253]. Так,

наблюдаемый при эмоциональном стрессе дефицит *NO* сопровождается сужением кровеносных сосудов, что ведет к повышению АД и нарушению сердечной деятельности.

К факторам риска, определяющим возникновение АГ в детском и подростковом возрасте, относят нарушение нефрогенеза в третьем триместре беременности, продукции ангиотензина II и факторов роста. Это, прежде всего, связывают с дефицитом белка в пищевом рационе матери [91].

Имеются указания на взаимосвязь повышенного АД с дисфункцией эндотелия. Согласно последним данным эндотелий сосудов следует рассматривать как большую гормонально активную ткань, нормальный период функционирования которой составляет около 30 лет. Ее истощение, обусловленное многочисленными факторами, сопровождается дисфункцией, проявляющейся различными ангиопатиями, атеросклеротической ДЛП, нарушением тонуса и структуры сосудов, АГ [8; 9; 109]. Структурные изменения в этом эндокринном органе приводят к нарушению продукции *NO*, эндотелина, простаглицина, брадикинина, тромбоцитарного фактора и других соединений, нарушающих стабильность объема местного кровотока при колебаниях системного АД. При АГ в сыворотке крови заметно увеличивается концентрация *C*-реактивного белка. Присутствие этого маркера воспаления, как правило, сопровождается снижением продукции *NO* эндотелиальными клетками сосудов, вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов, агрегацией лейкоцитов и другими последствиями, способствующими повышению АД [9; 93]. Имеются указания на важную роль в регуляции АД так называемых натрийуретических пептидов (ПНП-предсердный натрийуретический пептид; МНП-мозговой натрийуретический пептид; *S*-тип натрийуретического пептида). Эти пептиды, как полагают, играют ключевую роль в водно-солевом гомеостазе из-за способности оказывать прямое сосудорасширяющее, диуретическое и натрийуретическое действие. При тех или иных нарушениях продукции этих пептидов наблюдается увеличение уровня АД, возникают структурно-функциональные изменения в миокарде, развивается ХСН [41].

По данным ВОЗ в 2004 году повышенное АД являлось одной из наиболее важных предупреждаемых причин преждевременной смерти во всем мире. В течение последних нескольких десятилетий проведено множество клинических исследований и наблюдений по оценке эффективности фармакологических и немедицинских средств и приемов по снижению риска ГБ и ее осложнений. В США с 1972 г функционирует комплексная национальная образовательная программа контроля ГБ. С 2002 года в России начала реализовываться целевая федеральная программа «профилактика и лечение

артериальной гипертонии», рассчитанная на 6 лет. Эта программа предполагает проведение тщательного эпидемиологического исследования распространенности АГ во всех субъектах РФ у взрослого населения; комплексное решение проблем ее диагностики, профилактики, лечения и реабилитации; снижение уровня заболеваемости, инвалидности и смертности, связанной с АГ и ее осложнениями [155]. Схожие программы разрабатываются и/или реализуются и в других странах. Благодаря реализации этих и схожих по направленности программ, удалось существенно повысить число лиц с ранним выявлением АГ [13; 214; 369]. К сожалению, информированность жителей нашей планеты о причинах, распространенности, осложнениях и возможностях лечения и контроля АГ до настоящего времени является крайне низкой (в 2005 году лишь 35,2% населения владела в той или иной степени соответствующей информацией). В сложившейся ситуации угроза роста сердечно-сосудистых и других заболеваний, связанных с повышенным кровяным давлением, еще долго будет стоять перед населением нашей планеты. Важную роль в эффективности контроля за ГБ в России придают созданным в начале 2000-х годов школам здоровья, целью которых является информационное обеспечение населения об опасности АГ и повышение мотивации больных к выполнению в полном объеме врачебных рекомендаций [4; 81].

Современные подходы к профилактике и лечению гипертонической болезни

Для снижения кровяного давления используются различные лекарственные средства [48; 94; 217], однако постоянно их принимают лишь 27% женщин и 18% мужчин. Некоторые отечественные клиницисты [210] утверждают, что эффективность современной медикаментозной терапии больных с АГ до настоящего времени остается на очень низком уровне.

Одной из причин неблагоприятной ситуации, сложившейся с АГ, является недостаточное понимание медицинской общественностью и населением необходимости более широко использования для устойчивого снижения АД у больных с ГП немедикаментозных средств [30; 43; 77; 111; 147; 214; 369]. К сожалению, большинство практических врачей и больных ГБ в повседневной амбулаторно-практической и клинической практике слабо используют этот потенциал [123; 146].

Немедикаментозные приемы, включаемые в программы контроля за АД, направлены на снижение риска АГ, уменьшение АД, сокращение потребностей в антигипертензивных лекарственных препаратах и усиление их эффекта, на снижение частоты возникновения сопутствующих сердечно-сосудистых расстройств. Поскольку

одной из важнейших причин АГ является неправильно организованное и несбалансированное питание, диетотерапия в профилактике ГБ, должна стать обязательной частью всех немедикаментозных программа контроля за АД. На необходимость более широкого использования диетических подходов в профилактике ГБ указывают эпидемиологические исследования последних лет, позволившие установить наличие прямой корреляции риска АГ у взрослых людей с питанием беременных женщин, массой тела новорожденных и неадекватным пищевым рационом детей в возрасте до года [261].

Диетические приемы контроля гипертонической болезни

Большинство рекомендаций по диетической коррекции факторов риска ГБ связаны с организацией правильного питьевого режима, снижением или нормализацией массы тела, с частичным или полным отказом от потребления алкогольных напитков (менее 20-30 г чистого алкоголя в сутки). Они также включают в себя ограничение потребления поваренной соли (2,5- 5 г в сутки) и насыщенных жиров, систематический прием кисломолочных продуктов, овощей и фруктов (пищевые волокна не менее 35 г в сутки), необходимость ежедневного потребления калия (4-5 г), кальция (0.8-1.0 г), магния (0,4 г), хрома (0,3 мг), марганца (30 мг), таурина (2г), кофермента *Q* (200 мг), инозита (700 мг), витамина *C* (до 500 мг), холина (до 1 г), *N*-ацетил-цистеина (до 1 г) и некоторых других физиологически активных нутриентов. Соблюдение указанных выше общих диетических рекомендаций помогает, по мнению многих клиницистов и диетологов [31; 147; 161; 163; 215; 228], повысить эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии.

Питьевая вода

Важнейшей особенностью пищевого рациона лиц, склонных или страдающих ГБ, является недостаток потребления ими качественной питьевой воды. Экспериментальные исследования на животных и клинические наблюдения последних лет показали, что при ограниченном поступлении в организм питьевой воды, для восстановления в полном объеме циркулирующей крови и лимфы, вода начинает поступать в сосудистую систему из жидкости, обычно присутствующей внутри клеток (66% требуемого объема); 26% воды извлекается из межклеточной среды. Чтобы предотвратить сокращение объема циркулирующей крови и полностью обеспечить ею мозговую ткань, легкие, печень, железы внутренней секреции, другие внутренние органы и ткани, организм вынужден сужать сосуды, прежде всего, капилляры кожи, мускулов и костей. Известно, что суммарная длина капилляров, пронизывающих тело человека, достигает 100 тыс. километров. В них помещается более 89% объема крови. У организма нет другого способа

компенсации потери объема циркулирующей крови, кроме сужения просвета части периферических сосудов. Сужение их просвета ведет к повышению АД. Это функциональное нарушение сосудистого тонуса в дальнейшем при хроническом дефиците поступления питьевой воды может перейти в патологическое состояние – ГБ [25-27; 133]. Именно поэтому каждому здоровому взрослому человеку следует ежедневно равномерно на протяжении дня употреблять не менее 20-30 г/кг массы тела питьевой воды, отвечающий физиологическим и санитарно-гигиеническим требованиям [27; 228; 236].

Низкокалорийная диета

Избыточная масса тела из-за повышенной калорийности пищи также рассматривается как важнейший фактор, предрасполагающий к повышению АД. Лицам, склонным к ГБ, следует снизить калораж получаемой им пищи до 1700-2000 ккал/сутки за счет удаления из нее рафинированных углеводов, прежде всего сахара и кондитерских изделий на его основе. Уменьшение массы тела у больных ГБ приводит к снижению АД, благоприятно влияет на ИР, СД, гиперлипидемию (ГЛП), гипертрофию левого желудочка. [53; 103; 147; 161; 165; 217], снижает жесткость региональных и локальных артерий и развитие сердечно-сосудистых осложнений [115]. Включение в пищевой рацион таких пищевых волокон как β - гликаны, овсяные отруби, пектины, гуар, псиллин также снижает риск АГ и утолщения стенок артерий [351]. Кроме того, имеются указания, что прием сахарозы (обычного пищевого сахара) повышает АД из-за стимуляции синтеза адреналина, способствующего сужению сосудов крови и задержке в организме ионов натрия [143].

Витамины

Полагают, что ежедневное потребление с пищей до 400 мг фолата оказывает выраженный лечебно-профилактический эффект в отношении АГ. Пищевыми продуктами, содержащими в значительных количествах этот витамин, являются спаржа (250 мг на чашку), брюссельская капуста (125 мг на чашку), любые бобовые (100-300 мг на чашку), арбуз (400-500 г). Практикуемое применение больными с ГБ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) мочегонных средств еще в большей степени диктует необходимость увеличения суточного потребления фолата [53; 70; 163; 219; 228].

При назначении витамина *E*, как натурального антиоксиданта, дозу следует увеличивать постепенно, так как этот витамин может провоцировать повышение АД. У лиц с ГБ выявлена обратная зависимость между содержанием витамина *C* и АД: чем ниже в организме уровень витамина *C*, тем выше АД [143]. У мужчин и женщин, в крови которых уровень витамина *D* ниже 15 мг/мл, вероятность развития ГБ увеличивается

соответственно в 6 и 2 раза по сравнению с теми, у кого содержание этого витамина в крови составляет 30 мг/мл.

Полиненасыщенные жирные кислоты

Для снижения риска ГБ рекомендуется ограничивать потребление насыщенных жиров и одновременно обеспечивать поступление в организм достаточных количеств ПНЖК, являющихся субстратом для синтеза простагландинов с гипотензивным действием. Согласно рекомендациям [161; 164; 545] у лиц, склонных или страдающих ГБ, лишь 30% общей калорийности пищи должно приходиться на жировой компонент. При этом, в составе этого компонента ЖК должны быть представлены в следующих количествах: 8-10% - НЖК, 10-15% - МНЖК и 7-9% - ПНЖК. Оптимальным считается поступление ω -6 и ω -3 ненасыщенных ЖК в соотношении 6:1. ПНЖК класса ω -3, вытесняя из фосфолипидов клеточных мембран арахидоновую кислоту, увеличивают образование вазодилатирующего эйкозаноида простаглицина, снижают синтез тромбксана A_2 , способствуют активации систем окислительного фосфорилирования и ионного транспорта, а также улучшают функции эндотелия и уменьшают склонность к тромбообразованию. Эти же ненасыщенные ЖК стимулируют высвобождение эндотелийзависимого фактора расслабления. В конечном итоге все эти эффекты ω -3 ЖК ведут к снижению миогенного тонуса артерий и их дилатации. При недостатке поступления с пищей ω -6 и ω -3 ЖК в необходимых количествах и соотношении увеличивается негативный сосудистый эффект ионов натрия и катехоламинов. С увеличением в пищевом рационе ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) за счет включения в него рыбьего жира, льняного или рапсового масел улучшаются реологические характеристики крови, снижается уровень ГИ и АД. Включение в диету лиц, страдающих ГБ, ПНЖК ω -3 класса уже через месяц приема сопровождалось достоверным снижением систолического и диастолического АД. У больных с АГ, склонных к нарушению мозгового кровообращения, полугодовой прием ω -3 снижал уровень АД, достоверно увеличивал мозговой кровоток, приводил к исчезновению зон «ишемии». Положительный эффект ω -3 ЖК преимущественно сказывался на состоянии микрососудистой части кровеносного русла, а не на магистральном кровотоке. Включение в пищевой рацион α -линолевой кислоты, рыбьего жира, чеснока и умеренных доз алкоголя способствует снижению артериальной жесткости [115]. Для обеспечения поступления ПНЖК, в особенности ω -3 ЖК, рекомендуется не менее 2-3 раз в неделю употреблять жирную морскую рыбу северных регионов (форель, сельдь, лосось, сардины). При невозможности включения в рацион указанных сортов рыбы следует заменять ее рыбьим жиром или эйкономом (3-5

капсул в сутки). Хорошим источником ПНЖК являются льняное и оливковое масло, различные орехи и семена. [31; 162-164; 169; 215; 228; 535]. Увеличение содержания ПНЖК в пищевом рационе свыше 10% может сопровождаться опасностью активации процессов пероксидного окисления липидов.

Фитоэстрогены

Изофлавоны и лигнаны (фитоэстрогены), присутствующие в некоторых растениях, не являясь стероидными соединениями, способны связываться с эстрогеновыми рецепторами и проявлять на организм гормоноподобное действие, схожее с эффектами женских половых гормонов (эстрогенов). Последние, как известно, обладают гипополипидемическим, сосудорасширяющим и антитромботическим эффектами. Именно поэтому диета (различные виды бобовых растений, гречишные, злаковые, льняное семя и другие), содержащая значительные количества изофлавоноидов, также способствует снижению риска ГБ. В плодах рябины черноплодной присутствует биофлавоноид рутозид, обладающий выраженным гипотензивным действием [53; 219; 500; 546]. Присутствующие в высших растениях флавоноиды (катехин, эпикатехин, кверцетин, кемферол, цианидин) при попадании в организм играют также важную роль в антиоксидантных системах организма. Антиоксидантную активность флавоноидов объясняют их способностью нейтрализовать свободные радикалы и/или ионы металлов, катализирующие процессы окисления [407]. Профилактический и лечебный эффект биофлавоноидов и изофлавонов при ГБ отмечается при включении этих минорных компонентов в пищевой рацион в количестве соответственно 50 и 20 мг/сут [161]. Наиболее детально антигипертензивный эффект и возможные механизмы его действия исследованы у сезамина – одного из лигнанов, обнаруживаемого в больших количествах в семенах и масле кунжута (до 0,5% массы семян). С использованием трех экспериментальных моделей АГ (введение ацетата деонокортикостерона плюс диета с повышенным содержанием поваренной соли; ренальная гипертензия, вызванная перевязкой артерии, питающей одну почку; линия крыс *SHR-SP*, склонная к развитию спонтанной гипертензией при использовании диеты с повышенной концентрации поваренной соли) показано, что назначение крысам с пищей сезамина (в течение двух-трех недель в количестве 1г/кг в день) подавляло у животных развитие и поддержание АГ. Снижение уровня АД сопровождалось уменьшением сосудистого окислительного стресса, коррекцией эндотелиальной дисфункции и предотвращало кардиоваскулярную гипертрофию. Метаболиты сезамина, обнаруживаемые в плазме крыс, получавших этот лигнан, тормозили образование и нейтрализовали активные радикалы O_2^- и стимулировали расширение сосудов. При совместном применении сезамина и витамина *E* наблюдался выраженный синергидный

антиоксидантный эффект как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. Помимо антиоксидантной активности в основе делятации, вызванной сезамином, лежало повышенное образование *NO* и связанное с этим расслабление гладкой мускулатуры сосудов. Снижение риска АГ и эндотелиальной дисфункции при оральном назначении сезамина получило подтверждение и в наблюдениях на больных с умеренной ГБ [453].

Макро- и микроэлементы

Сбалансированность поступления с пищей ионов натрия и калия существенно влияет на гемодинамику и распределение жидкости в сосудах, в межклеточном пространстве и в клетках различных органов и тканей, в особенности в условиях потери воды при хроническом обезвоживании. Традиционно повышение АД связывают с избыточным потреблением ионов натрия. Следует, однако, иметь в виду, что прессорное действие натрия в значительной степени определяется видом соли, с которой он попадает в организм. Оказалось, что потребление бикарбоната или аскорбата натрия в количестве 70 ммоль мало отражалось на уровне АД. Напротив, назначение больным с АГ хлорида натрия в той же концентрации сопровождалось заметным повышением АД (на 19/14 мм рт. ст.). При ограничении потребления натрия (до 75-100 ммоль/день) отмечено достоверное снижение АД, повышение эффективности лекарственной гипотензивной терапии (диуретиков, β - адреноблокаторов) и снижение числа сердечно-сосудистых осложнений. Высокая антигипертензивная эффективность низкосолевого рациона позволяет уменьшить или даже полностью отказаться от дальнейшей медикаментозной терапии, сохранив при этом достигнутое снижение АД. Наиболее четко эффект этой диеты проявляется у лиц пожилого возраста и с более высоким уровнем АД. Клинические наблюдения, также как и прямые измерения содержания альдостерона, ренина и норадреналина в плазме крови при низкой (10 ммоль/день) и высокой (350 ммоль/день) экскреции натрия с мочой позволили прийти к заключению, что уровень прессорных гормонов в значительной степени связан с содержанием хлорида натрия в пищевом рационе [146]. Значение калия в снижении риска ГБ более значительное по сравнению с натрием. Диета, содержащая необходимые количества калия, в особенности в сочетании с магнием и таурином, оказывает заметное профилактическое действие при этом заболевании. Поэтому следует регулярно включать в пищевой рацион печеный картофель, изюм, орехи, тыкву, бобовые, морскую капусту, чернослив, абрикосы, молочные и рыбные продукты, а также постное мясо, которые богаты калием. Одним из лучших источников калия являются бананы, рекомендуемые ежедневно потреблять, например, на завтрак. Оптимальным для организма человека является соотношение между натрием и калием в продуктах питания как 2:1 [53; 70; 143; 163; 219]. Связывание избыточного

количества пищевого натрия, вероятно, лежит в основе уменьшения АД у лиц с АГ, получающих с пищей достаточные количества различных пищевых волокон [53; 103; 165].

Пищевой рацион людей, склонных к ГБ, обязательно должен содержать необходимые количества ионов кальция, участвующего в процессах распределения внутриклеточной и внеклеточной воды, регулирующей уровень АД. Повышение уровня внеклеточного кальция является важным фактором профилактики АГ и МИ, в особенности у пожилых людей со сниженным содержанием кальция в плазме крови. Важным фактором участия кальция в различных обменных процессах организма является его соотношение с фосфором, которое должно быть близким 1:1, а также калием и магнием. Дефицит поступления с пищей кальция, также как и избыточное поступление с пищей фосфора предрасполагают к развитию ИБС и ГБ. Следует также помнить, что простое увеличение потребления белка с 47 г до 142 г в сутки в два раза повышает выделение кальция с мочой. Отметим, что современная диета нередко содержит избыточное количество белков. Кальций в больших количествах присутствует в молочных продуктах, рыбьих костях, орехах, семенах кунжута [53; 70; 143; 163; 228].

У большинства больных ГБ отмечается отчетливо выраженная гипомagneмия. Дефицит магния приводит к сердечно-сосудистым нарушениям, проявляющимся сосудистой гипертензией и нарушением сердечного ритма. Магний с позиций современной науки, принято рассматривать как химический элемент с выраженным профилактическим эффектом в отношении АГ. При магниевом дефиците отмечается достоверное повышение риска АГ и МИ. В острый период при ишемическом инфаркте мозга дефицит магния достигает крайних значений (ниже 70% нормы). Гипотензивный эффект магния реализуется за счет восстановления механизмов регуляции АД со стороны центральной нервной системы, уменьшения выделения катехоламинов, альдостерона, снижения чувствительности эпителия сосудов к действию прессорных агентов различной природы и прямого вазодилатирующего эффекта этого минерала [101]. Магний присутствует в значительных количествах в гречневой крупе (200 мг/100 г), арбузе (224 мг/100 г), фундуке (191 мг/100 г), овсяной крупе (119 мг/100 г), авокадо, геркулесе (129 мг/100 г), рисе (48 мг/100 г.) [57; 70; 101; 219; 428].

Хотя механизм участия калия, магния, кальция, натрия и хлора в поддержании нормального АД не полностью ясен, достоверно известно, что при пониженном и при повышенном кровяном давлении в сыворотке крови всегда имеет место дефицит и нарушение соотношения этих химических элементов. Чем оптимальнее баланс поступающих с пищей и водой этих пяти элементов, тем более выражен их

профилактический эффект в отношении развития ГБ. При недостатке поступления с пищей ω - 6 и ω - 3 ЖК увеличиваются негативные сосудистые эффекты ионов натрия и катехоламинов. Уменьшение потребления повышенной соли и алкоголя способствуют повышению эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии [31; 163; 215]. При недостатке хрома и селена в пищевом рационе наблюдается рост показателей заболеваемости и смертности от ГБ [31; 70; 163; 219]. При дефиците йода развивается ранняя диастолическая гипертония, возникает предрасположенность к развитию ИБС и МИ. Присутствие в пищевом рационе ионов кремния повышает эластичность кровеносных сосудов [70; 219].

Германийорганические препараты (панаксел, гермавит) мягко нормализуют АД, при этом его показатели не выходят из границ нормы даже при длительном приеме. Кроме того, указанные препараты не дают побочных эффектов [70].

В диетотерапии и профилактике ГБ следует также предусматривать достаточное обеспечение организма ионами марганца и цинка, активно участвующих в углеводном и липидном обменах [161]. Имеются указания, что у рабочих кадмиевых заводов при длительном поступлении в условиях производства в организм окиси кадмия, заметно увеличивается частота обнаружения ГБ по сравнению с персоналом тех цехов, в которых воздействие кадмия не наблюдалось. Анализ причинно-следственной связи АГ с особенностями питания населения, проживающего в районах США с повышенным уровнем ССЗ, позволили американским исследователям прийти к заключению об отсутствии прямой связи ГБ и МИ с употреблением алкоголя, дефицитом ω -3 ЖК, другими диетическими нарушениями, а также наследственностью. Ведущей причиной повышенной распространенности АГ в юго-восточной части США является содержание в пищевых продуктах высоких концентраций свинца и кадмия [143; 191].

Аминокислоты

Известно, что уровень АД зависит от многих факторов, среди которых особая роль принадлежит ренин - ангиотензиновой (*RAS*) и кинин - калликреиновой (*KKS*) системам. Ангиотензин-*I* конвертирующий фермент – дипептидилкарбоксипептидаза - (*ACE*) трансформирует ангиотензин-*I* в ангиотензин - *II*, соединение с выраженным сосудосуживающим эффектом. Одновременно в *KKS* системе *ACE* - фермент инактивирует вазодилаторный пептид брадикинин. Таким образом, любые соединения, ингибирующие синтез и активность *ACE*-фермента, будут, с одной стороны, снижать активность ангиотензина - *II*, а с другой - усиливать спазмолитический эффект брадикинина [90]. В последние 40 лет определенное внимание в профилактике и лечении

ГБ уделяется пептидам, обладающим способностью снижать АД за счет ингибирования ангиотензин-*I* конвертирующего энзима. Впервые подобные пептиды были изолированы из змеиного яда. В последующем многие виды *ACE* ингибирующих пептидов были изолированы из гидролизатов различных белков (молочного казеина, белков рыбы - сардины, растительных белков - кунжутное семя). Среди пищевых белков наиболее исследованы в качестве источника подобных биоактивных пептидов молочный казеин и сывороточные белки. Включение в пищевой рацион ФПП, обогащенных молочными (сывороточными) пептидами (казокининами), которые блокируют превращение неактивного пептида-ангиотензина - *I* в активный ангиотензин - *II*, является эффективным и безопасным способом снижения АД. В настоящее время наиболее детально разработаны технологии выделения *ACE* ингибиторных пептидов с гипотензивным эффектом из α -лакталбумина и β -лактоглобулина молочной сыворотки при воздействии различных энзимов (трипсин или комбинация трипсина, пепсина и химотрипсина). Созданный препарат (коммерческое название *BIOZATEL*) при включении в пищевой рацион значительно снижает как систолическое (на 11 *mmHg*), так и диастолическое (на 7 *mmHg*) кровяное давление. Заметим, что снижение АД на 2 *mmHg* сопровождается снижением риска ССЗ на 7% и инсульта на 10%. Эти пептиды с гипотензивным действием рекомендуется добавлять в безалкогольные напитки, напитки для поддержания физической и спортивной формы, другие функциональные продукты питания. Хотя *ACE*-ингибиторы на основе пептидов молочной сыворотки менее выражено снижают кровяное давление, чем традиционные фармакологические средства, их использование более перспективно из-за более мягкого действия и отсутствия побочных эффектов, присущих традиционным гипотензивным лекарственным средствам. Некоторые опиоидные пептиды, получаемые из белков молочной сыворотки (например, α -лакторфин, мягко снижающий кровяное давление, или β -лакторфин, вызывающий мягкое сокращение мышц), также могут найти применение в комплексе средств, регулирующих АД человека [127; 282; 386]. Заметной антигипертензивной активностью обладают также и некоторые пептиды, образующиеся естественно или полученные искусственно при ферментативном гидролизе белков рыб [332] и яичного белка [437]. Обогащение пищевых продуктов функциональными сывороточными казоплателинами, оказывающими антитромбическое действие, снижает риск развития осложнений у лиц, страдающих АГ и ГХС [70].

Карнитин проявляет умеренное гипотензивное и антитромбическое действие. Пантотеновая кислота, присутствующая в организме в достаточном количестве, синергидно взаимодействует с карнитином [53; 70; 228; 288]. Известно, что эндотелиальная регуляция тонуса сосудов в значительной степени определяется

присутствием *NO* и его метаболитов. В организме оксид азота образуется из аминокислоты *L*-аргинина в результате сложных превращений под воздействием ферментов семейства *NO*-синтаз (нейрональная, индуцибельная, эндотелиальная). Эффекты оксида азота на гладкомышечные клетки сосудистой стенки связывают с активностью эндотелиальной *NO*-синтазы. В физиологических условиях в организме человека образуется в среднем 1 ммоль/сутки *NO*. Этот эндотелиальный релаксирующий фактор имеет короткий срок жизни и поэтому его радиус действия не превышает 0.5 мм. *NO* активирует фермент гуанилатциклазу, в результате чего образуется циклический гуанозинмонофосфат, который и обладает способностью расширять гладкомышечные клетки сосудов. Дефицит предшественников *NO* или присутствие ингибиторов его образования обуславливает развитие спазма сосудов, ишемию, активацию тромбоцитов, адгезию и инфильтрацию моноцитов. Потребление пищевых продуктов, естественно содержащих (разнообразные орехи и семена, желатин и др.) или искусственно обогащенных предшественниками образования *NO* (орнитин, аргинин, цитруллин или пролин) на протяжении нескольких месяцев, рассматривают как один из способов контроля за АД [53; 85; 228; 243; 294; 527].

Таурин является одним из лучших природных средств регуляции содержания жидкости в организме, нарушенной при сердечной недостаточности, заболеваниях печени и новообразованиях; он обладает также гипотензивным и антиаритмическим действием [53; 202]. Глицин является метаболитом широкого спектра действия. Снимая напряжение, улучшая настроение, проявляя антистрессовое действие, эта аминокислота способствует снижению риска АГ, нейтрализуя «удар по сосудам».

Мелатонин является одним из главных эндогенных центральных гипотензивных факторов. В условиях развития ГБ резко повышается потребность в этом гормоне, что приводит к истощению его предшественников (триптофана) и тех ферментных систем, которые участвуют в его синтезе. В результате продукция мелатонина заметно падает. Включение в пищевой рацион продуктов питания с повышенным содержанием триптофана (или назначение мелатонина) оказывает отчетливый гипотензивный эффект, что связывают, прежде всего, с прооксидантной и антиоксидантной активностью мелатонина [97].

Другие нутриенты и диетические приемы

Q₁₀ (убихинон) - липофильный антиоксидант, дефицит которого в организме связывают с повышением АД [53]. Присутствующие в соке сельдерея калий, кумарины, 3-н-бутилфталид заметно снижают уровень АД как в условиях эксперимента на животных, так и в наблюдениях с людьми, страдающими умеренной ГБ. Понижение АД и коррекция

уровня ХС и сахара в сыворотке крови отмечается при систематическом потреблении чеснока (1-3 зубчика в день) из-за присутствия в нем таких содержащих серу соединений, как аллицин, диаллил дисульфид, диаллил трисульфид, а также селена, германия, некоторых неидентифицированных гликозидов и ферментов. Схожие эффекты проявляет репчатый лук и имбирь [143; 228].

При использовании диетотерапии, как немедикоментозного метода профилактики ГБ, большое внимание следует уделять также организации правильного режима питания. Прием пищи рекомендуется вести с интервалом 4-6 часов небольшими порциями, содержащими равномерно распределенные пищевые компоненты, участвующие в регуляции уровня АД. Последний прием пищи должен быть за 2-3 часа до сна [163].

Роль микробиоты пищеварительного тракта в регуляции тонуса сосудов, профилактике и лечении гипертонической болезни

Состояние микробиоты пищеварительного тракта напрямую или опосредованно влияет на регуляцию сосудистого тонуса и АД. Имеются данные, свидетельствующие, что у безмикробных животных (*GF*) уменьшен ударный объем сердца и циркулирующей крови, замедлен ток крови в мелких сосудах кишечника и печени, отмечается выраженная спонтанная делятация мезентериальных артериол. Прекапиллярные артериолы, портальная вена и артериолы мышц у этих животных по сравнению с конвенциональными (*CV*) слабо реагируют на местную аппликацию *in vivo* адреналина и вазопрессина. При местном нанесении на поверхность слизистой кишечника *CV*- животных адреналина в сочетании с супернатантом содержимого слепой кишки *GF*- и *CV*- животных оказалось, что сужение мезентериальных артериол наблюдалось при восьмикратно большей концентрации адреналина, в случае использования *GF*-супернатанта, по сравнению с реакцией сосудов на предобработку *CV*- супернатантом. Это свидетельствует, что микробиота слепой кишки способна деградировать различные вазорегуляторные субстанции, образующиеся при десквамации эпителиальных клеток, осуществлять их протеолиз, регулировать влияние ионов кальция и простагландинов на тонус сосудов, менять содержание норадреналина, вазопрессина, серотонина, гистамина и других эндогенных регулирующих тонус сосудов метаболитов, присутствующих в кишечнике и принимающих участие в поддержании кардиоваскулярного гомеостаза хозяина как на местном, так и системном уровнях. Кишечные микроорганизмы могут влиять на тонус сосудов и АД и через продукцию собственных биологически активных веществ, проявляющих прямое или опосредованное вазокардиальное действие. Так, эндотоксины, влияют на образование таких вазоактивных медиаторов, как гистамин, серотонин, катехоламины, простагландины, кинины, опиоидные пептиды, способных снижать или повышать артериальное и венозное

давление, угнетать сократительную способность миокарда, вызывать расстройства нервно-психической деятельности. α - и β - экзотоксины *Clostridium perfringens* способствуют высвобождению катехоламинов (норэпинефрина), ответственных за повышение АД [228; 242; 243; 282]. Недавно появились данные, что аргинин под влиянием микроорганизмов пищеварительного [510] и вагинального [263] трактов человека, может превращаться в *NO*, оказывающего сосудорасширяющее действие в отношении сердечных и периферических сосудов, а также уменьшающего агрегацию тромбоцитов. Именно с этими эффектами аргинина связывают рекомендации [53; 294] по использованию ФПП и БАД, обогащенных этой аминокислотой, при ГБ и нарушениях мозгового кровообращения. Известную способность кишечной микрофлоры регулировать водно-солевой обмен связывают с:

- аккумуляцией воды в микробных клетках,
- продукцией микроорганизмами осмотических субстанций в кишечнике,
- участием кишечной микробиоты в поддержании необходимого уровня катионов, связанных с процессами абсорбции воды,
- микробным синтезом или деградацией различных эндогенных субстанций, участвующих в поддержании водного баланса и тонуса сосудов (гистамин, серотонин, глутамат, ЛЖК, вазоактивные пептиды и т.д.) [228; 242; 510; 449]. Из сказанного следует, что микробиологические нарушения в пищеварительном тракте являются важными патогенетическими механизмами развития ГБ.

Подтверждением участия симбиотической микробиоты в регуляции тонуса сосудов и АД могут быть данные японских исследователей, создавших эффективное средство для лечения и профилактики ГБ на основе специально подобранных штаммов бифидобактерий и лактобацилл [282; 363]. Назначение больным пожилого возраста с выраженной АГ кисломолочных продуктов, приготовленных ферментацией молока штаммами *Lactobacillus helveticus*, *L. acidophilus*, *L. delbruekii subsp. bulgaricus*, *Lactococcus lactis* и *Saccharomyces cerevisiae*, сопровождалось отчетливым снижением как систолического, так и диастолического кровяного давления. В модельных экспериментах установлено, что снижение АД всегда сопровождалось падением в аорте активности фермента, участвующего в конверсии ангиотензина - I [282; 452]. С целью идентификации фактора, ответственного за гипотензивный эффект полученного кисломолочного продукта, были изучены различные фракции гидролизата казеина, полученные после его обработки экзопротеазой *Lactobacillus helveticus CP790*. Только одна из них при оральном назначении снижала систолическое давление у крыс со спонтанной АГ. Десять пептидов этой фракции были подвергнуты дальнейшей очистке и анализу. Затем каждый

идентифицированный пептид был искусственно синтезирован и исследован на той же крысиной модели. Лишь синтетический пептид с последовательностью аминокислот *Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro-Gln* проявлял выраженную гипотензивную активность через 2-10 часов после орального назначения (2 мг/кг). Максимальный гипотензивный эффект наблюдался через 6 часов после его применения. Степень выраженности этого эффекта зависел также от дозы препарата (в интервале 0.5-2 мг/кг). Сам пептид проявлял относительно низкую ингибиторную активность в отношении фермента, участвующего в конверсии ангиотензина – I. Однако эта активность резко возросла после обработки пептида панкреатином [429]. Недавно из молока, ферментированного лактобациллами, были изолированы и идентифицированы два трипептида (*Val-Pro-Pro* и *Ile-Pro-Pro*), названные соответственно *VPP* и *IPP*, обладающие выраженной ингибиторной активностью в отношении *ACE* - энзима [449; 450]. В исследованиях на линии крыс (*SHR*) со спонтанной АГ (уровень систолического давления выше 230 *mmHg*; у обычных крыс - 150 *mmHg*) было показано, что после орального назначения им сквашенного молока (5 мл/кг), содержащего трипептиды *VPP* и *IPP*, систолическое давление у животных резко снижалось в течение 4-8 часов после введения. Установлено, что обнаруженный гипотензивный эффект связан с тем, что пептиды сорбировались из кишечника и проникнув в брюшной отдел аорты, ингибировали активность *ACE* - энзима. В ходе наблюдений (10 клинических испытаний; общее число- 681 человек), проведенных в отношении пациентов с АГ, было установлено, что прием кисломолочного напитка (95 мл ферментированного молока на протяжении 8 недель) вызывал, начиная с 4-ой недели, отчетливое снижение как систолического, так и диастолического АД. В контрольной группе, получавшей плацебо, снижение АД не наблюдалось. Эффект снижения АД сохранялся на протяжении всего периода назначения кисломолочного напитка. С 1997 года кисломолочный продукт, полученный с использованием штамма *L. helveticus* *CM4*, одобрен японским правительством в качестве ФПП с доказанным гипотензивным эффектом. В настоящее время в Японии осуществляется промышленный выпуск полуочищенных пептидов *VPP* и *IPP* (товарное название этого биотехнологического продукта «*AmealPeptide*») из молочного казеина с помощью протеаз, изолированных из штамма *Aspergillus oryzae*, используемого для получения рисового вина. ФПП, обогащенные «*AmealPeptide*» и предназначенные для снижения риска возникновения и лечения ГБ, выпускаются в промышленных масштабах в Японии, некоторых странах Европы и в США [441 - 443; 449 - 451; 492]. Для коррекции повышенного кровяного давления рекомендовано использовать экстракты клеточных лизатов специально отобранного штамма *Lactobacillus casei* (*LEx*). Установлено, что назначение лиофильно

высушенного экстракта в дозе 800 мг ежедневно на протяжении двух месяцев 28 больным с клиническими проявлениями ГБ, сопровождалось падением систолического давления. Субстанцией, ответственной за гипотензивный эффект экстракта лизатов клеточных стенок *L. casei*, оказался полисахарид-гликопептидный комплекс, названный *SG-i*, с молекулярным весом порядка 180000 [493]. Полисахаридное ядро этого комплекса включало в себя глюкозу, рамнозу и галактозу, в то время как в состав гликопептида входили *N*-ацетилглюкозамин, *N*-ацетилмураминовая кислота, аспарагин, глютамин, аланин и лизин [517]. В научном центре японской фирмы *Yakult Honsha* получено и запатентовано лекарственное средство (пищевая добавка), изготовленное на основе бифидобактерий (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. adolescentis*), с выраженной способностью снижать кровяное давление. Изолированная субстанция (151 мг из исходного количества 2 г бифидобактерий) эффективно снижала кровяное давление у больных с ГБ.

Снижение систолического АД у больных с ГБ при назначении им специально подобранных штаммов лактобацилл связывают со способностью последних тормозить синтез индукторов системного воспаления, активировать иммунитет, снижать тканевую ИР и синтез лептина [16].

Исследование воздействия на человека инулина и фруктоолигосахаридов, попадающих в организм при употреблении в пищу лука, чеснока, спаргагуса, артишока, бобов сои и некоторых других продуктов растительного происхождения, показало, что перечисленные продукты или входящие в них функциональные ингредиенты увеличивают содержание бифидобактерий в толстом кишечнике и одновременно снижают повышенное кровяное давление [522]. В основе гипотензивного эффекта олигосахаридов может лежать повышение антагонистической активности симбиотических бифидобактерий в отношении кишечных микроорганизмов, продуцирующих гнилостные и токсические продукты, прямо или косвенно влияющих на тонус мелких артерий.

Рынок продуктов, приготовленных целенаправленно для снижения риска ГБ, профилактики и лечения этого заболевания находится в настоящее время в зачаточном состоянии. В то же время на японском и западноевропейском рынках уже реализуются ФПП и БАД, обогащенные ω -3 ЖК [369], пробиотиками, пребиотиками, пищевыми волокнами, белком, магнием, сывороточными казоплателинами, а также кисломолочные продукты со сниженным содержанием ХС или ферментированные специально подобранными штаммами молочнокислых бактерий. В Японии помимо вышеуказанных продуктов и функциональных ингредиентов все шире начинают применять для этих целей разнообразные растворимые пищевые волокна, хитозан и полифенолы [228; 282; 369].

В немедикаментозные программы профилактики и лечения ГБ, особенно легких ее форм, помимо ФПП включают также индивидуально подобранные физические нагрузки в виде тех или иных спортивных упражнений (плавание, езда на велосипеде, пешие прогулки). Физиотерапия, фитотерапия, психотерапия, аутотренинг, способствующие минимизации стрессовых реакций, также нередко являются частью подобных программ [120; 134; 193; 212].

Глава 7. Атерогенная дислипидемия и функциональное питание

Атеросклероз - хроническое заболевание, характеризующееся нарушением структуры и функций внутренней оболочки артерий крупного и среднего калибра из-за формирования в них атеросклеротических бляшек, сужения просвета сосудов и ухудшения в связи с этим кровообращения органов и тканей. Атеросклероз сосудов является одной из важнейших медико-социальных проблем современности, поскольку именно с этим заболеванием связывают риск ишемической болезни миокарда (ИБС), ИМ, МИ, ГБ, рака различных отделов пищеварительного тракта, старения и других патологических состояний. Атеросклеротическая бляшка состоит из комплекса различных липидов, иммунных и клеток воспаления, фибробластов, гладкомышечных клеток с последующим возможным кальцинированием. Этиопатогенез атеросклеротических изменений сосудов до конца не установлен. Предложенные многочисленные теории атерогенеза (инфильтративная, эндотелиальная, моноклональная, воспалительная другие) основываются либо на признании приоритетности в поражении сосудов внешних факторов либо отдают предпочтение первичным изменениям собственно в сосудистой стенке. При этом в качестве важнейшего фактора развития атеросклероза все исследователи и клиницисты признают дислипидемию, характеризующуюся повышенным по сравнению с нормой содержанием в крови ХС, ТГ и ЛПНП [79; 116; 118; 201; 231; 243; 247].

В данной главе основное внимание будет уделено роли дислипидемии, несбалансированному питанию и микробиологическим нарушениям в патогенезе наиболее тяжелых клинических форм ССЗ атеросклеротической природы, а также их профилактике за счет оптимизации пищевого рациона функциональными продуктами питания и биологически активными пищевыми добавками, содержащими необходимые количества различных физиологически активных ингредиентов антиатерогенной направленности.

Основные липиды и липопротеиды в организме человека

В организме человека присутствует огромное количество разнообразных липидсодержащих соединений, различающихся по структуре и функциям [490]. Наиболее изученными и охарактеризованными по своим биологическим эффектам являются ЖК, ТГ, ФЛ, стероиды (прежде всего, ХС, желчные кислоты, гормоны), простагландины. ТГ, эфиры ХС, ФЛ - основные липиды крови и клеточных мембран и представляют собой эфиры длинноцепочечных ЖК. Механизмы, участвующие в поддержании липидного гомеостаза и в развитии атерогенной дислипидемии, достаточно сложны. Их реализация определяется количеством и спектром липидов пищи и их абсорбцией из

пищеварительного тракта, интенсивностью эндогенного синтеза липидов, их кишечнo-печеночной циркуляции и формирования транспортных форм, степенью выраженности деструкции и трансформации в другие соединения тканевыми и микробными ферментами, величиной экскреции с фекалиями, гормональным статусом и другими факторами [79; 118; 243; 354].

В организме взрослого человека имеется до 150 г холестерина, из которого 8 г присутствует в плазме крови. Этот стероид находится в организме в свободном и этерифицированном состоянии и выполняет важные физиологические и метаболические функции. Он участвует в синтезе стероидных гормонов, желчных кислот, является обязательным структурным компонентом клеточных мембран, желчных кислот, метаболическим предшественником витамина *D* [254]. Две трети эндогенного ХС обнаруживается в нервной, мышечной и соединительной тканях. В молодом возрасте (до 20 лет) у здоровых людей вне зависимости от пола профиль липидов в сыворотке крови одинаков; затем с возрастом (до 55 лет) уровень ХС у мужчин быстро повышается, однако после 55 лет уровень ХС у женщин начинает превышать таковой у мужчин. Содержание ЛПВП у женщин обычно выше, чем у мужчин; после менопаузы он снижается и становится одинаковым для обоих полов приблизительно к 70 годам [131]. В целом, нормальный уровень ОХС отмечается в крови россиян в возрасте 25-64 года лишь у 37,7-42% мужчин и у 35,8%-40,5% женщин. Согласно информации Российского Национального совета экспертов по проблеме атеросклероза (февраль 2007 года), у 56% граждан РФ уровень ОХС превышает 5.0 моль /л.

Этерифицированный ХС - это комплексное соединение данного стероида с ЖК; он преимущественно обнаруживается в клетках коры надпочечников, в плазме и атеросклеротических бляшках. При повышении содержания в биологических жидкостях и тканях ХС начинает выступать в качестве одного из главных патофизиологических факторов развития атеросклероза, ИБС, цереброваскулярного атеросклероза, ГБ, новообразований и других заболеваний.

Здоровые люди с пищей ежедневно получают около 0.5 г ХС и схожих с ним растительных стеринов (фитостеринов). ХС присутствует только в животных продуктах (100 г куриного яйца содержит 570 мг ХС; сыр голландский-520 мг; почки говяжьей-300 мг; печень говяжьей-270 мг; печень свиная-130 мг; при варке мяса и рыбы теряется до 25% ХС) [61]. В злаковых культурах, орехах и растительных маслах содержатся фитостерины, которые тормозят всасывание ХС из кишечника. Резкое ограничение поступления ХС с пищей ведет к увеличению его образования в организме. У здорового взрослого человека в обычных условиях около 1.0 г ХС ежедневно синтезируется в клетках печени,

кишечника, яичников, надпочечников, почек, аорты и других тканей. Биосинтез ХС осуществляется, преимущественно, в ночное время, во время сна. По данным [425], анаэробные микроорганизмы в кишечнике ежедневно синтезируют ХС в количестве 0.1-0.6 г. (табл. 30)

Таблица 30. Источники холестерина и его метаболизм в организме человека

Холестерин:

- поступаемый с пищей (0.5 г в сутки)
- эндогенно синтезируемый клетками и тканями (1.0 г в сутки)
- эндогенно образуемый кишечной микрофлорой (0.1-0.6 г в сутки)
- окисляемый в желчные кислоты (до 1 г)
- используемый на синтез стероидных гормонов (0.04г)
- удаляемый с фекалиями в неизменном виде (до 0.25 г)
- удаляемый с фекалиями в виде копростанола, копростанона и других микробных метаболитов (до 0.5г)
- выделяемый с мочой (0.002г)

Переваривание пищи и всасывание жиров начинается в тонком кишечнике, где происходит первое взаимодействие с желчью. В печени пищевой и эндогенный ХС (до 1.0 г в сутки) окисляется в желчные кислоты; здесь же образуются транспортные формы этого стероида. В состав желчи входят соли желчных кислот, пигменты, ХС, ФД и электролиты. Соли желчных кислот являются производными ХС, которые способствуют абсорбции жиров и ХС.

На синтез стероидных гормонов расходуется ежедневно около 40 мг ХС. Пищевой и эндогенный ХС в кишечнике частично абсорбируется в виде хиломикрон, подвергаясь кишечно-печеночной циркуляции. Остальная его часть (в нормальных условиях до 500-800 мг в сутки), происходящая из пищи, желчи, слущенных клеток кишечного эпителия, микроорганизмов выводится из организма либо в неизменном состоянии (20-40%), либо в виде редуцированных микробными ферментами форм (60-80%) - копростанола, копростанона, холестенона, стигмастерола, кампестерола, γ -ситостерола, эпикопростанола, холест-4-ен-3-ола, ланостерина, дегидроланостерина, холест-7-ен-3-ола, метостерола и дальнейших продуктов их деградации. С мочой ежедневно удаляется около 1-2 мг ХС. При физической нагрузке продукты метаболизма ЖК и углеводов меньше используются для образования ХС. У здоровых молодых людей избыток поступления ХС с пищей может даже временно тормозить его эндогенный

синтез. Но в пожилом возрасте при малоподвижном образе жизни избыточное поступление ХС усугубляет нарушение обмена этого соединения [116; 520].

Триглицериды - это эфиры ЖК и глицерина, которые входят в состав ЛП, преимущественно в хиломикроны и ЛОНП. Концентрация ТГ в крови меняется после потребления жирной пищи, но в норме возвращается к исходным цифрам спустя 10-12 часов. В период пременопаузы уровень ТГ у женщин ниже, чем у мужчин, однако по мере старения уровень ТГ возрастает у женщин в большей степени, чем у мужчин. У лиц с МС, больных с ожирением и СД-2 повышенные концентрации ТГ длительное время остаются повышенным.

Жирные кислоты образуются или синтезируются в организме при метаболизации углеводов и жиров, а также поступают с пищей. Они играют важную роль в липидном обмене, этерифицируя ХС и глицерин. Выделяют насыщенные ЖК (например, пальмитиновая, стеариновая), мононенасыщенные ЖК (олеиновая) и полиненасыщенные ЖК (линолевая, арахидоновая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая). В организме ЖК в этерифицированном состоянии присутствуют в ТГ, эфирах ХС и ФЛ и переносятся в виде ЛП [79; 108; 116; 117; 243].

Атерогенная дислиппротеидемия

Атерогенная ДЛП - это состояние, которое характеризуется различными количественными и качественными нарушениями баланса липидов и липопротеидов. Оно проявляется в виде комбинации повышенных концентраций ТГ, апопротеина В, мелких плотных частиц ЛПНП и мелких частиц ЛПВП в сочетании с низкой концентрацией холестерина ЛПВП. Наличие этих изменений является самостоятельным значимым фактором риска развития ССЗ [207]. Липиды поступают в кровь из экзогенных (из пищи) и эндогенных (синтезируются в печени) источников. Пищевые жиры в просвете кишечника расщепляются липазами кишечного и панкреатического соков. Образовавшиеся моно- и диглицериды, ФЛ, ЖК, а также свободный ХС взаимодействуют с желчными кислотами. Формирующиеся при этом мицелярные частицы связываются с мембранами энтероцитов с последующим проникновением в их цитоплазму. Внутри энтероцитов происходят процессы, приводящие к образованию ЛП, представляющих собой специфические липидно - белковые образования, предназначенные для транспорта липидов в кровотоке. В каждом липопротеине выделяют «ядро» (ТГ и эфиры ХС) и «внешнюю мембрану» (ФЛ, свободный ХС и белки - аполипопротеины). В настоящее время известно более 10 аполипопротеинов; они принимают участие в сольубилизации эфиров ХС и ТГ путем взаимодействия с ФЛ липопротеидов, регулируют реакции липопротеидных частиц с ферментами (в первую очередь, различными липазами),

участвуют во взаимодействии ЛПП с рецепторами на поверхности клеток и направленном транспорте липопротеидных частиц. Известно несколько сотен мутаций генов, детерминирующих синтез различных аполипопротеинов. Выраженный полиморфизм генов *Apo* сопровождается избыточной или недостаточной продукцией соответствующих аполипопротеинов, что может существенно изменять обмен ХС в организме. В крови различные ЛПП постоянно обмениваются транспортными белками. Основной функцией ЛПОНП является хранение ТГ и ХС эндогенного происхождения. ЛПВП осуществляют транспорт от периферийных тканей к печени. Существует семь разновидностей ЛПВП [118; 220].

Прошло более 100 лет с установления роли повышенного содержания ХС и ТГ в сыворотке крови в развитии атеросклеротических поражений сосудов.

Согласно рекомендациям экспертов национальной программы по холестерину США лиц с гиперлипопротеидемией в зависимости от количественного содержания в плазме ХС и ТГ подразделяют на несколько групп (табл. 31)

Таблица 31. Дифференциация лиц с гиперлипопротеидемией по содержанию в их плазме холестерина и триглицеридов

1-я группа - уровень холестерина менее 5.0 ммоль/л (оптимальный уровень)

2-я группа - 5-6,2 ммоль/л – (пограничное состояние)

3-я группа - более 6.2 ммоль/л (высокий уровень).

1-я группа - уровень триглицеридов менее 2.0 ммоль/л - (нормальный уровень),

2-я группа - 2.0-4.0 ммоль/л – (пограничное состояние)

3-я группа - 4.5-11.3 ммоль/л - (высокий уровень)

4-я группа - более 11.3 ммоль/л - (очень высокий уровень).

По данным [189] распространенность гиперлипидемии (общий ХС > 190 мг/дл) у российских мужчин и женщин отмечается соответственно у 55% и 56,9%. Различают первичную дислипидемию (наследственно обусловленная семейная гиперлипидемия - гетерозиготная, гомозиготная, полигенная, связанная, например, с дефектом апо - В100) [361], вторичную дислипидемию (следствие приема ряда лекарственных препаратов - прогестины/эстрогены, кортикостероиды и др. - или заболеваний – поражения печени, ХСН, гипотиреозидизм и др.) и дислипидемию атеросклеротического происхождения. При последней:

-увеличено содержание в плазме крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП),

- снижены липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)
- повышены липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП),
- повышен уровень липопротеидов пониженной плотности (ЛППП)
- увеличено содержание в плазме крови триглицеридов

Патогенез атерогенной дислипидопротеидемии

Анализ данных литературы позволяет прийти к заключению, что в основе нарушения гомеостаза стероидных соединений в организме, возникновения транзиторной или длительной дислипидемии (включая гиперхолестеринемии) и атеросклеротических сосудистых изменений лежат различные причины или их комплекс (табл. 32) [27; 79; 164; 198; 209; 227; 231; 247; 248].

Таблица 32. Факторы, предрасполагающие развитию атерогенной дислипидопротеидемии

- наследственная предрасположенность
- принадлежность к мужскому полу, пожилой возраст
- ожирение, прежде всего по абдоминальному типу
- гиперинсулинемия
- повышенное артериальное давление
- хронический дефицит потребления питьевой воды
- несбалансированность диеты по макро- и микронутриентам
- дисбаланс микробной экологии
- оксидативный стресс
- дисфункции эндотелия сосудов, вызванные хроническим воспалением, оксидативным стрессом, токсинами бактерий, вирусами
- другие факторы

В пользу наследственной предрасположенности риска атерогенной ДЛП свидетельствует хорошо установленный факт, что в сыворотке крови большинства лиц финской национальности концентрация ХС превышает 250 мг/100 мл. Напротив, у японцев, греков, югославов указанные выше уровни ХС в возрасте 40-60- лет встречаются исключительно редко [548]. При исследовании мононуклеотидного полиморфизма среди 207 генов, которые связывают с МС, у женщин, но не у мужчин, обнаружен ген, участвующий в регуляции синтеза ЛПНП. Кроме того, только у женщин выявлены гены, ответственные за образование тромбоспондина - 1, ацетил-коэнзима А (ХС ацетилтрансфераза - 2, интегрин - β_3 и P-селектин), которые тем или иным образом связаны с атеросклерозом [432].

Важнейшим патогенетическим фактором возникновения и прогрессирования атерогенной ДЛП являются реакции свободнорадикального окисления и ПОЛ, вызываемые АФК. В результате взаимодействия последних с липидами и липопротеидами происходит их окислительная модификация, что является важнейшим условием формирования атеросклеротической бляшки. В первую очередь, перекисному окислению подвергаются ЛПОНП и ЛПНП. Напротив, ЛПВП проявляют отчетливое антиатерогенное действие, что связано с их способностью связывать и удалять внеклеточные отложения ХС, образующиеся из окисленных ЛПНП, утилизировать липиды, богатые ТГ, тормозить образование перекисно - модифицированных ЛПНП [79; 110].

В развитии атерогенной ДЛП и заболеваний, ассоциируемых с ней, важную роль играют не только нарушения липидного обмена, но и дисфункции эндотелия сосудов, вызванные хроническим воспалением, оксидативным стрессом, эндотоксинами грамотрицательных бактерий, токсинами грамположительных бактерий, различными вирусами [12; 16; 201]. Эндотоксины обуславливают активацию и пролиферацию клеточных элементов сосудистой стенки; активированные макрофаги в избыточном количестве поглощают ХС из ЛПНП и превращаются, в так называемые, пенистые клетки, составляющие основу формирующихся атеросклеротических бляшек. Определенное значение при этом имеет и приобретение модифицированными липопротеиновыми частицами аутоантигенных свойств, в результате чего запускаются аутоиммунные реакции и развивается воспаление эндотелия. Подтверждением роли хронического воспаления в развитии атеросклероза является постоянное обнаружение в сыворотке больных с атерогенной ДЛП таких маркеров воспаления как ИЛ-6, ТНФ- α и, в особенности, С-реактивного белка. Имеются данные, свидетельствующие, что курение и избыточная масса висцерального жира способствуют прогрессированию атеросклероза также за счет повышения уровня маркеров воспаления [16]. Увеличению проникновения эндотоксинов в циркулирующий кровоток и развитию эндотоксиновой агрессии способствует широкое распространение в человеческой популяции дисбаланса микробной экологии желудочно-кишечного тракта, сопровождающегося увеличением содержания в кишечнике оппортунистических грамотрицательных бактерий, угнетением иммунитета к эндотоксину, повышенной транслокацией бактериальных ЛПС в кровоток [114; 200; 201; 227; 243]. Нарушение функционального состояния тромбоцитов не только способствует развитию тромбоза, но и усиливает повреждение эндотелия, нарушает микроциркуляцию, что дополнительно способствует формированию атеросклеротической бляшки. АГ рассматривается также как один из ведущих факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза [170].

Среди других факторов риска атерогенной ДЛП следует назвать психо-эмоциональный стресс, сопровождающийся выраженной депрессией [213], нарушение биоритмов, прием определенных фармацевтических препаратов, использование гормональных противозачаточных средств и т.д. Известно, что вся жизнедеятельность организма представляет собой четко скоординированную систему Биологических ритмов, начиная от субклеточного и до организменного уровней. Гормоном, доносящим до органов и тканей информацию о ритмах является мелатонин, индол, образующийся преимущественно в в эпифизе, сетчатке глаза и органах желудочно-кишечного тракта из аминокислоты триптофана. Мелатонин – это основной мессенджер эндогенных ритмов и их корректор относительно всех изменений в окружающей среде. Этот гормон обладает уникальными адаптивными возможностями и нарушение его продукции нередко является пусковым моментом как начальных этапов десинхроза, так и последующих органических патологий. Статистические исследования показали, что для лиц, склонных к ССЗ, ассоциированных с ГХС и ГТГ, наиболее важными помимо мелатонина являются гормоны надпочечников, поддерживающие тонус сосудов и ритм сердца. Эти гормоны наиболее активно высвобождаются в кровь с 3-х до 6-ти часов утра. В осенне – зимний период их образование может нарушаться, что нередко сопровождается малым их поступлением в кровь. Поэтому по статистике именно на рассвет (в 4-5 часов) приходится пик внезапных смертей по причине сердечной недостаточности. Человек «запрограммирован» не только на суточные, но и недельные циклы. Имеются указания, что ИМ чаще всего случается по четвергам, МИ – по понедельникам [97].

В результате воздействия многих из перечисленных выше факторов или их комплекса (табл. 32) в организме человека происходит:

- дисбаланс нейро – гормональной регуляции липидного, прежде всего, стероидного обмена
- нарушение метаболизма желчных кислот и других стероидных соединений
- повышение поступления с пищей экзогенного холестерина, других стероидных соединений и липидов, превышающее компенсаторные возможности регуляторных механизмов
- увеличение эндогенного синтеза холестерина клетками органов и тканей, а также микробиотой хозяина
- нарушение скорости транзита экзогенного и эндогенного холестерина через пищеварительный тракт

-нарушение процессов абсорбции холестерина и его производных из пищеварительного тракта

-нарушение процессов формирования транспортных форм холестерина и триглицеридов

-нарушение кишечно-печеночной циркуляции холестерина и других стероидных соединений

-нарушение процессов трансформации холестерина в желчные кислоты, стероидные гормоны, другие структурные и биологически активные соединения тканевыми и микробными ферментами

-нарушение процесса трансформации и деструкции холестерина и его производных в неабсорбируемые формы нейтральных стероидов или в конечные продукты

-снижение экскреции холестерина и других стероидных соединений с фекалиями и мочой

-нарушение процесса включения холестерина в состав мембран животных клеток и микроорганизмов

-структурные и функциональные изменения в составе образующихся и циркулирующих липидов

-структурные и функциональные изменения в эндотелии сосудов

-формирование атеросклеротических бляшек

-ухудшение кровотока через атеросклеротически измененные сосуды

Все перечисленные изменения в липидном, стероидном обменах и в эндотелии сосудов, в конечном счете, и приводят к развитию атеросклероза и связанных с ним наиболее угрожающих жизни ССЗ. Согласно [79] развитие атеросклероза протекает по следующему сценарию: по различным причинам возникает ГХС и повышенная проницаемость эндотелия сосудов к ХС и ЛПНП, за которыми следует клеточная инфильтрация с захватом и накоплением ЛПНП в толще сосудистой стенки. Процесс формирования атеросклеротической бляшки, где аккумулируется ХС, завершается миграцией в интиму гладкомышечных клеток, фибробластов и разрастанием соединительной ткани.

По нашему мнению, несбалансированное питание и дисбаланс микробной экологии пищеварительного тракта следует рассматривать как ведущие причины развития транзиторной и длительной ГХС [227; 231; 243; 247; 248]. При этом, неправильное

(несбалансированное) питание - это не просто повышенное поступление в организм высококалорийной пищи, содержащей насыщенные жиры, животные белки, рафинированные углеводы и дефицитной по многим микронутриентам [53; 410]], но и недостаток поступления в организм качественной воды, отвечающей санитарно-гигиеническим и физиологическим требованиям и разбалансировка соотношения в пищевом рационе биодоступных макро- и микронутриентов, и нарушение их взаимодействия с генами, кодирующими белковый и энергетический метаболизм, дифференциацию и рост различных клеток [361], и с кишечной микрофлорой, в свою очередь, измененной в результате дисбиоза, возникшего под влиянием множества химических и биологических стрессовых факторов [229; 232; 236; 242; 548].

В монографии I. Harland [361] приведены некоторые механизмы, посредством которых пищевые функциональные ингредиенты способны регулировать обмен ХС на уровне транскрипции генов. Во многих эукариотических клетках присутствуют стеролсвязывающие белки (*SREBP-1* и *SREBP-2*), участвующие в транскрипции генов, регулирующих стероидный обмен. Предшественники этих белков локализируются на мембране эндоплазматического ретикулома. Их превращение в активные формы белков *SREBP* в значительной степени зависит от концентрации ХС и состава ЖК в эндоплазме клеток. При высоком содержании этих липидов высвобождение белков *SREBP* замедляется; напротив, в случае уменьшения в цитоплазме количества ХС и ЖК, образование этих белков возрастает. Изменения в количестве внутриклеточных белков *SREBP* идет параллельно с активностью транскрипции холестеринных и других, связанных с обменом липидов, хромосомных генов. В ДНК клеточных хромосом, кроме того, выявлены большое количество участков - рецепторов для многочисленных липофильных факторов и их метаболитов, которые также активно участвуют в транскрипции генов, вовлекаемых в регуляцию клеточной дифференциации, липидного и энергетического метаболизма, в продукцию медиаторов воспалительных процессов, в формирование атеросклеротических бляшек и т.д. Наиболее изученными из них являются рецепторы к витаминам *A* и *D3*, а также *PPAR*- рецепторы. Оказалось, что важнейшими сигнальными молекулами для активации подобных стероид - связывающих рецепторов являются свободные ЖК (ω - 3 и ω - 6; конъюгированные линолевые кислоты), возникающие в качестве промежуточных продуктов метаболизации глюкозы и жиров, изопреноиды (ретиновая кислота и ретиноиды), простагландины, лейкотриены и окисленные ЖК. В зависимости от концентрации эти стероидные соединения, связываясь с указанными выше рецепторами, с различной степенью интенсивности способствуют синтезу определенных белков, запускающих транскрипцию соответствующих генов. Пищевые ингредиенты

способны влиять также на синтез и стабильность *mRNA* и на трансляционные процессы, связанные с этой нуклеиновой кислотой.

Согласно данным Драпкиной А. М. (гастроэнтерологическая неделя, октябрь 2005) уменьшение содержания сывороточного ХС на 10% сопровождается снижением риска возникновения и смертности от ССЗ соответственно на 18% и 10%. Снижение уровня ЛПНП всего на 1 ммоль/л приводит к снижению общей смертности, в первую очередь, обусловленной ИБС [189].

Если исходить из международных рекомендаций, 60% трудоспособного населения России нуждаются в диетической коррекции ДЛП и 15-20%- в медикаментозном лечении нарушений липидного обмена. Диета является обязательной составляющей при любых формах коррекции ГХС [354; 410; 417]. Следует согласиться с мнением [66; 409], что при организации рациона питания лиц, склонных или страдающих заболеваниями органов кровообращения, в том числе атеросклеротической природы, следует максимально его адаптировать к конкретному человеку с учетом его пищевого статуса, вкусовых привычек и пристрастий, возраста, пола, национальной принадлежности, климатогеографических и социальных условий проживания, переносимости пищевых продуктов, наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний и т.д.

Немедикаментозные подходы к профилактике и лечению атерогенной дислипидопротеидемии

Питьевая вода

Важнейшей составной частью пищевого рациона любого человека должно быть обеспечение его необходимым количеством качественной питьевой воды [237]. Необходимость организации правильного питьевого режима обусловлена имеющимися в литературе наблюдениями [27; 133], что хронический дефицит воды сопровождается ее потерей из клеток (65%) и межклеточного пространства (35%). Уменьшение внутриклеточной воды, являющейся стабилизатором мембран, ведет к резкому усилению продукции эндогенного ХС, который начинает выполнять в клеточной мембране стабилизационные функции вместо утраченной воды. Избыточное количество ХС, эндогенно образовавшегося при нарушении механизмов регуляции стероидного обмена, накапливается в плазме крови и начинает выступать в качестве патогенетического фактора развития атеросклеротических изменений сосудов. По этой причине регулярное и в необходимых количествах потребление питьевой воды (не менее 20 мл на 1 кг массы тела взрослого человека в сутки) является неотъемлемой частью пищевого рациона для всех, склонных к развитию атеросклеротического повреждения ССС [231].

Пищевые продукты со сниженной калорийностью и низким содержанием насыщенных жирных кислот

Повышенный эндогенный синтез ХС связывают с высокой калорийностью пищевых продуктов, превышающей энергетические потребности организма. В результате длительного приема подобных продуктов питания в плазме крови повышаются уровни ТГ, ХС, ЛПНП и ЛПОНП. Известно, что на каждый избыточный килограмм массы тела эндогенно синтезируется дополнительно до 20 мг ХС. В связи с этим суточная калорийность потребляемой пищи современного взрослого человека не должна превышать 2000-2500 ккал для мужчин и 1700-2000 ккал для женщин. При составлении пищевого рациона эту калорийность следует распределять между белками, углеводами и жирами в соотношении, соответственно 15%, 55% и 30%. Содержание НЖК в потребляемых животных жирах не должно превышать 7-10%. Преимущество следует отдавать растительным маслам, рыбьему жиру, продуктам морского происхождения, богатым ненасыщенными ЖК. Следует полностью соблюдать рекомендации по потреблению овощей и фруктов, богатых витаминами, клетчаткой, растворимыми пищевыми волокнами, естественными антиоксидантами, флавоноидами, эссенциальными ФЛ, МНЖК и ПНЖК (ω - 3, 6 и 9), другими функциональными ингредиентами [173]. Прием пищи небольшими порциями (пять - шесть раз в день) помогает здоровому организму без каких-либо посторонних вмешательств самостоятельно освободиться от избыточного количества ХС и жира. При дробном питании необходимые 2000 ккал рекомендуется распределять следующим образом: 400 ккал – второй завтрак, 400 ккал – обед, остальные 1200 ккал равномерно следует распределить между тремя – четырьмя промежуточными приемами пищи. Соблюдение подобной диеты позволяет уменьшить массу тела и уровень ХС, присутствующего в ЛПНП, на 5-15% [79; 103; 108; 117; 163; 205; 231; 462; 535]. Прием небольших доз алкоголя (до 20 г в сутки) лицами в возрасте старше 40 лет в определенной степени снижает частоту возникновения ИБС, в особенности у мужчин с проявлениями МС, Это не означает обязательно употреблять алкогольные напитки для профилактики ССЗ атеросклеротической природы [103; 108; 343].

В таблице 33 приведен перечень продуктов, включение которых в суточный рацион питания, позволяет снижать уровень общего или/и «вредного» ХС, поднимать уровень «полезного» ХС, предотвращать оседание ХС на стенках сосудов, «разжижать» кровь и предотвращать образование тромбов, которые могут закупоривать узкие артерии. В настоящее время известно большое количество натуральных продуктов питания с

антиатерогенной активностью, использование которых при составлении пищевого рациона позволяет учитывать индивидуальные вкусовые пристрастия человека.

Таблица 33. Натуральные продукты питания, снижающие риск атерогенной дислипидемии у взрослых людей

Авокадо, ананас, апельсины, арбуз, бананы, бобы, баклажаны отварные, боярышник, виноград с кожурой, вино сухое красное, вишня, горчица, гранат, горох, грейпфрут, грибы молодые, груши, гречка, дрожжи сухие, имбирь, капуста (брюссельская, брокколи, цветная, кочанная), картофель в мундире, киви, кукуруза отварная, коричневый рис (рисовые отруби), листья одуванчика, лук сырой, макароны, манго, мандарины, масло (сорго, оливковое, арахисовое, кукурузное, подсолнечное, соевое, рапсовое, льняное), морская капуста, морковь, нектарин, овсяные отруби, огурцы, орехи (фундук, миндаль, кедровые), пастернак, перец жгучий, перец сладкий, персик, петрушка, помидоры, проросшие зерна, репа, рыба (сардины, семга, лосось, скумбрия, горбуша, атлантическая сельдь, форель, морской окунь, палтус, камбала), семена подсолнечника, тыквы, сельдерей, спаржа, слива, свекла, топинамбур, тыква, устрицы, чай, черника, чернослив, чеснок, чечевица, шпинат, яблоки, ячмень

В профилактических и лечебных целях современные диетологии на основе многих перечисленных выше пищевых продуктов разработали и используют для людей, страдающих ССЗ атеросклеротической природы, разнообразные лечебные столы (специальные диеты) [61; 147].

Выраженный гипохолестеринемический эффект наблюдается при сочетанном включении в пищевой рацион животного и растительного белка (суммарно не более 1,5 г/кг массы тела). Предпочтение следует отдавать нежирным сортам мяса, яичному белку, бобовым, крупам. Соевые белки хорошо сбалансированы по аминокислотному составу (прежде всего, по аспартату, аргинину, глицину и цистину). Кроме того, в них присутствуют в минорных количествах сапонины, изофлавоны, стерины и другие соединения, которые обладают гиполлипидемическим, антиоксидантным, гипогомоцистеиновым, гипотензивным и тромболитическим действием [61; 162; 173]. Гипохолестеринемический эффект белков сои может достигать 7-30%, что связывают с его способностью увеличивать фекальную экскрецию стероидных соединений, снижать абсорбцию и реабсорбцию ХС и ускорять его метаболизм [173].

Имеются неопровержимые доказательства причинно-следственной связи между риском ИБС и высоким содержанием жиров в рационе питания. Согласно [103] в пищевом рационе современного россиянина уровень общего жира достигает 100-120 г в сутки, что

почти вдвое превышает требуемое здоровому взрослому человеку количество жиров (65-70 г в сутки). Это резко повышает риск ССЗ. Коррекция ежедневной диеты по содержанию в ней пищевых жиров будет способствовать снижению ИМТ лиц, склонных к ССЗ. Особое внимание следует обращать не столько на снижение уровня общего жира, сколько на связь развития ССЗ с присутствием в пище насыщенных и транс-ненасыщенных ЖК [79; 143; 227; 231; 379].

В настоящее время хорошо известно, что в обычных условиях практически все клетки человека образуют из уксусной кислоты насыщенные пальмитиновую и стеариновую кислоты и ненасыщенную - олеиновую. Остальные ЖК должны поступать в организм человека с пищей. Поскольку все ЖК нерастворимы в воде (являются гидрофобными), для транспорта в биологических жидкостях и переноса через гидрофобные клеточные мембраны ЖК формируют со спиртами транспортные формы липидов (эфиры ХС, ФЛ, ТГ), называемые хиломикроны. Из этого следует, что уровень в плазме крови ХС и глицерина может быть свидетельством количественного и качественного содержания в пище ЖК. Содержание ТГ в крови позволяет судить о количестве пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и линоленовой ЖК; уровень ХС - о количестве линоленовой, арахидоновой и эйкозопентаеновой кислот, циркулирующих в крови, которые не поглощены клетками. Высокий уровень в организме пальмитиновой кислоты и, следовательно, повышенный уровень ТГ - результат повышенного поступления этой насыщенной ЖК с животной пищей (прежде всего, с говядиной и молочными продуктами) или усиленного ее эндогенного образования в печени при повышенном употреблении с пищей многих углеводов, например, рафинированных сахаров. В связи с этим, для коррекции уровня ТГ крови рекомендуется ограничивать потребление продуктов животного происхождения и углеводов. Напротив, увеличение потребления олеиновой кислоты (например, оливковое масло) и эссенциальных полиеновых ЖК (например, рыбий жир) будет снижать уровень ТГ и ускорять их поглощение клетками. Следует, однако, отметить, что реальная степень снижения ОХС плазмы за счет снижения потребления общего количества жиров и ХС, и, напротив, высокого потребления полиненасыщенных жиров не превышает 3-6%. Вопросы, связанные с ограничением приема экзогенного ХС, до настоящего времени не получили окончательного ответа. Наиболее популярной точкой зрения является необходимость ограничения у больных с ИБС и ГБ приема ХС до уровня 250 мг в день с учетом фазы и стадии болезни, наличия и типа ГЛП [103; 162].

Ненасыщенные жирные кислоты

Установленная зависимость между потреблением морской рыбы и снижением заболеваемости ССЗ обусловлена содержанием в «морской» диете повышенных количеств эссенциальных полиненасыщенных ЖК класса ω - 3 (в их состав входят 20 и более атомов углерода и пять и более двойных связей). Соотношение поступающих с пищей насыщенных и ненасыщенных ЖК (НЖК/МНЖК/ПНЖК) рекомендуется поддерживать на уровне 1:1:1. Эфиры ПНЖК с ХС увеличивают метаболизм ХС и снижают выраженность ГЛП. ПНЖК также уменьшают уровень ЛПОНП и ТГ в плазме крови, уменьшают атерогенность рафинированных углеводов. Профилактические эффекты в отношении развития атеросклероза, улучшения функций эндотелия сосудов зависят не столько от количества, сколько от соотношения поступающих в организм различных видов ПНЖК [545]. Оптимальным считается соотношение ω - 3 и ω - 6 ПНЖК в диапазоне 1:2-1:8. Увеличение приема ω -3 ПНЖК (до 2-8 г в сутки для взрослого человека) за счет включения в пищевой рацион рыбьего жира, льняного или рапсового масел сопровождается уменьшением уровня ТГ в плазме крови (на 25-30%), проявлений хронического воспаления, агрегации тромбоцитов, улучшением реологических показателей крови. Одновременно наблюдается восстановление чувствительности клеток к инсулину, снижение уровней ГИ и АД. При этом, улучшается метаболизм ХС в печени и его выведение из организма, снижается уровень сывороточного протромбина, фибриногена, удлиняется время свертывания крови. ω - 3 ПНЖК также выступают в качестве ингибитора ферментов, участвующих в эндогенном биосинтезе ХС. Это делает их похожими на мягкие статино-подобные лекарственные препараты. Положительные эффекты ПНЖК связывают также с их способностью снижать риск возникновения аритмий, улучшать функции эндотелия, вызывать дилатацию сосудов и уменьшать склонность к тромбообразованию, снижать уровень ЛПНП, аполипопротеина В и С-реактивного белка в сыворотке крови [119; 197; 312; 362; 534]. К сожалению, большинство жителей «Западных» стран с пищей ежедневно получают не более 100-140 мг ω -3 ЖК (рекомендуемые дозы составляют не менее 500 мг/сутки) [435]. Для обеспечения потребности организма взрослого человека в ПНЖК с целью проявления ими кардиопротекторных свойств рекомендуется использовать в питании рыбий жир, кунжутное, льняное масло (ω - 3), подсолнечное, кукурузное и хлопковое масла (источники ω -6). При включении в пищевой рацион ω - 6 ЖК в объеме более 6-8% от общей калорийности рациона они будут вытеснять ω - 3 ПНЖК из фосфолипидов клеточных мембран, способствуя развитию ГИ и повышению риска тромбообразования [53; 103; 117; 119; 162; 164; 173; 197; 545]. Кроме того, поступления с пищей ПНЖК (выше 10%) может приводить к усилению ПОЛ в организме [103]. В общем, считается

доказанным, что употребление этих ненасыщенных ЖК самостоятельно или в комбинации с витамином *E* снижает риск возникновения коронарной внезапной смерти, а также общей летальности у больных с ИБС. Американская Ассоциация сердца рекомендует потреблять не менее двух порций рыбы жирных сортов в неделю. На российском рынке в настоящее время также присутствует ряд отечественных (например, «Эйконол») и зарубежных БАД, содержащих ω -3 ЖК. У больных с ИБС их использование снижает уровень ТГ (на 23%), ЛПОНП (на 22,9%), ЛПНП (на 25,1%), ОХС (на 19,7%), индекс атерогенности (на 13,6%) и умеренно увеличивает содержание антиатерогенных ЛПВП. ФПП и БАД, содержащие ПНЖК ω -3, включены во все рекомендации по коррекции атерогенных дислипидемий [50; 162; 164; 170; 362; 379; 534; 535].

Холин и фосфолипиды

Особое значение для снижения риска ССЗ придается включению в диету холина, его метаболита бетаина, а также соединений, образующихся на его основе (фосфолипиды, фосфатидилхолин, сфингомиелин), которые являются структурными компонентами всех мембран клеток человека. Перечисленные холинсодержащие соединения являются также предшественниками внутриклеточных сигнальных молекул (диацилглицерола и церамида). Другие метаболиты холина (тромбоцит активирующий фактор и сфингофосфорилхолин) также могут выступать как сигнальные молекулы, участвующие в клеточном обмене информацией. В организме холин подвергается окислению с образованием бетаина, который способен выступать в качестве источника метильных групп, требуемых для осуществления реакций метилирования. В частности, метильные группы бетаина принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин. Благодаря уменьшению содержания гомоцистеина в крови, снижается риск ССЗ. При дефиците холина отмечается повышенная аккумуляция жира в печени, сопровождающаяся возникновением структурных и функциональных повреждений этого органа. При недостаточном содержании в организме холина выявлены повреждения ДНК и апоптоз периферических лимфоцитов. Наконец, следует иметь в виду, что холин является предшественником важнейшего нейротрансмиттера ацетилхолина, участвующего в работе мышц, нервных клеток и во многих других функциях [291]. Фосфолипиды проявляют липотропное действие за счет стабилизации ХС в желчи, уменьшения его всасывания в кишечнике, извлечения избыточного ХС из тканей и ЛПНП и последующей транспортировке его в печень, где ХС трансформируется в желчные кислоты. Кроме того, ФЛ уменьшают агрегацию тромбоцитов и восстанавливают чувствительность тканей к инсулину [53; 70; 231; 162; 488]. В этой связи заслуживают внимания данные [347], что ежедневное потребление одного куриного яйца на протяжении 5 недель пожилыми

людьми в возрасте старше 60 лет не влияло на уровни липидов и ХС- липопротеинов, но заметно увеличивало концентрацию лютеина и зеаксантина в их сыворотке крови. Значительные количества холина и фосфолипидов присутствуют в лецитине бобовых растений и яичного желтка.

Пищевые волокна

Выраженным гиполипидемическим эффектом обладают пищевые волокна. Включение этих естественных сорбентов в пищевой рацион (не менее 30-50 г в сутки) на 15-21% снижало уровень ХС крови за счет связывания и выведения из организма желчных кислот и пищевого ХС, а также стимуляции роста кишечных микроорганизмов, участвующих в регуляции гомеостаза стеринового обмена. ЛЖК, образующиеся при переваривании кишечными микроорганизмами клетчатки, предотвращают накопление ХС в печени. Потребление лигнина, присутствующего в растительных продуктах питания, также снижает содержание ХС в плазме. Наиболее выраженной сорбирующей способностью в отношении пищевых жиров, ХС и желчных кислот обладают пектин и хитозан. Обогащение пищевого рациона пектином (в особенности цитрусовым и яблочным) достоверно снижает содержание ХС и ТГ в крови больных ИБС. Антихолестеринемический эффект хитозана связан с подавлением им абсорбции липидов из пищеварительного тракта за счет препятствия эмульгации нейтральных липидов, связывания желчных кислот и жира, образования хитозанолипидных агрегатов, что делает последние трудным субстратом для липаз и других ферментов [53; 70; 165; 173]. Отчетливо снижение ЛПНП и ТГ в сыворотке крови за счет изменения абсорбции и реабсорбции ХС и желчных кислот из кишечника, а также их метаболизма в печени вызывают водорастворимые вязкие пищевые волокна (β -глюканы овса, пектины, гуаровая камедь), а также резистентные крахмалы, олигосахариды и полидекстроза. Напротив, невязкие пищевые волокна (целлюлоза, клетчатка зерна пшеницы) мало влияют на уровни липидов крови [351; 519]. Значение пищевых волокон для профилактики атеросклероза также связывают с их способностью заметно снижать уровень системного воспаления [16].

Биофлавоноиды и фитостерины

Большое значение для поддержания гомеостаза стериновых соединений в последние годы придают разнообразным растительным полифенолам пищи, известным под названием биофлавоноиды (к настоящему времени известно более 5000 разновидностей этих соединений, принадлежащих к шести главным подклассам: флавоны, флавонолы, флаваноны, катехины/флаванолы, антоцианиды и изофлавоны). Они

присутствуют практически во всех растениях, хотя некоторые из них наиболее богаты этими соединениями (плоды боярышника, зверобой, косточки и кожура винограда, чай, красное вино, семена бобовых растений). Большинство биофлавоноидов присутствуют в растениях в виде гликозидов (связаны с молекулами сахаров); иногда они обнаруживаются в виде агликонов [160; 330; 487]. Как известно, окислительный стресс (интенсификация процессов свободнорадикального окисления) является важным патогенетическим звеном прогрессирования атеросклероза и других ССЗ. При этих заболеваниях возрастает количество и скорость возникновения АФК и продуктов свободнорадикального окисления липидов, прежде всего липогидропероксидов, которые затем подвергаются дальнейшей окислительной деструкции, формируя разнообразные высоко активные карбонильные соединения типа малонового диальдегида, нарушающих нормальное течение липидного обмена и функции эндотелия [12]. Одним из важных свойств фенольных и полифенольных флавоноидов является их выраженная антиоксидантная активность. Кроме того, флавоноиды проявляют капилляроукрепляющее, спазмолитическое, антиаритмическое, антиатеросклеротическое, гипотензивное действие, регулируют обменные процессы в сердечной мышце, влияют на метаболизм ХС, стимулируют желчеобразование. При увеличении нагрузки на ССС при стрессах и физической деятельности флавоноиды улучшают кровоснабжение сердечной мышцы, оказывают мягкое депрессивное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов и их прилипание к сосудистому эпителию. Имеются указания, что при ежедневном применении флавоноидов в количестве 60-70 мг смертность от ССЗ снижается более, чем в три раза [160; 219; 330; 487]. При длительном применении в достаточных количествах (до 200-500 мг/сутки) наиболее известные биофлавоноиды (рутин, кверцетин, гесперидин, генистеин, даедзеин и другие) способствуют заметному снижению уровня ЛПНП, достоверно снижая риск ИБС и МИ. Любители чая (черного или зеленого) на 70% реже попадают в группу риска возникновения МИ (четыре чашки в день по сравнению с двумя чашками в сутки). Комплекс биофлавоноидов, присутствующих в орешках сибирского кедра, благодаря выраженной антиоксидантной и капилляропротективной активности, оказывает заметное лечебное и профилактическое действие в отношении ССЗ атеросклеротической природы. Особенно выраженным это профилактическое действие проявляется при сочетанном применении системы флавоноиды, витамин *C* и витамин *E*. [53; 219; 330; 469]. Биофлавоноиды, присутствующие в вишневом соке, виноградных семечках (проантоцианиды), способствуют удалению атеросклеротических бляшек в сосудах, снижают уровень ХС в сыворотке крови. Антоцианиды и проантоцианиды, содержащиеся в различных растительных продуктах (яблоки, персики, голубика, вишня,

клюква, брусника, черная смородина, красный виноград, ежевика, малина, клубника, бобовые, красное вино), проявляют выраженный профилактический эффект при атеросклерозе и способствуют обратному развитию склеротических сосудистых изменений [143].

Помимо антиоксидантного эффекта, присущего значительной части представителей этой обширной группе функциональных растительных ингредиентов, некоторые флавоноиды, получившие название фитоэстрогены (лигнаны и изофлавоны), вызывают эстрогеноподобное действие, связываясь с эстрогеновыми рецепторами клеток в различных тканях и органах. Лигнаны (энтеролактон, энтеродиол и другие), присутствующие в разнообразных растительных пищевых продуктах (семена, зерна, овощи, фрукты и др.), образуются из предшественников в результате воздействия на них ферментов кишечных микроорганизмов. При достаточной концентрации лигнанов в сыворотке крови они оказывают определенный защитный эффект в отношении риска ССЗ, в том числе у заядлых курильщиков табака [395]. Выраженным лечебно-профилактическим эффектом на ССС обладают сложные жирорастворимые эфиры растительных станолов и стеринов (фитостеролы). Известны, по крайней мере, 44 различных растительных стеринов, выделенных из 7 классов. Наибольшее их количество присутствует в кукурузном (830-2530 мг/100 г), соевом (250-418 мг/100 г) маслах, кунжутном семени (714 мг/100 г), рисовых отрубях (1325 мг/100 г). В естественном состоянии они встречаются как в свободном виде, так и в виде сложных эфиров ЖК и гликозидов. Фитостеролы по структуре и по функциям схожи с ХС, отличаясь лишь отсутствием двойной связи в В-кольце этого животного стерольного соединения. Основное структурное отличие фитостанолов от фитостеринов состоит в отсутствии двойных связей в структуре стероидных колец [254; 447; 465]. В растениях идентифицировано более 40 фитостеринов; наиболее распространенными являются β -ситостерин, кампестерин и стигмастерин. Фитостерины присутствуют в растительных жирах, орехах, семенах, злаковых и бобовых культурах. В ежедневном рационе современного человека они обнаруживаются лишь в небольших количествах (фитостеролы до 200-400 мг; фитостанолы-менее 50 мг), тогда как наименьшая рекомендуемая суточная доза, снижающая уровень общего ХС и ЛПНП, составляет 1,5-2 г [158; 254]. Их потребление снижает эффективность абсорбции ХС на 50-80% за счет конкуренции за образование мицелл, всасывающихся энтероцитами. Кроме снижения уровня сывороточных липидов, включение в холестеринснижающую диету растительных станолов улучшает функции эндотелия и оказывает антитромботический эффект. При

этом существенной разницы в гипохолестеринемическом эффекте между Δ^5 -стеролами и 5α -редуцированными стеролами (станолами) нет.

В настоящее время на мировом и отечественном рынках присутствуют ФПП и БАД, изготовленные с использованием растительных стеролов. Первые подобные продукты (типа маргаринов) появились в Финляндии в 1995 году. С 1999 года они получили широкое распространение в США, Европе и Австралии. Клинические и эпидемиологические исследования показали, что регулярное использование в пищу подобных маргаринов уменьшает как уровень ОХС плазмы, так и ЛПНП. Так, в суточной дозе 2 г фитостеролы снижают уровень ЛПНП на 10%. Благодаря национальной программе по введению растительных фитостеролов в ежедневный рацион питания, смертность от ССЗ среди трудоспособного населения Финляндии стала на 80% ниже, чем 30 лет назад. Помимо маргаринов на рынке присутствуют и другие ФПП, обогащенные фитостеринами (масло кукурузного жмыха, низкожирные спреды, мягкие сыры, апельсиновый сок и др.) [254]. Следует учитывать, что ограничение поступления экзогенного ХС компенсаторно стимулирует эндогенный синтез этого стерина. Кроме того, длительное использование фитостеринов и фитостанолов, в количествах превышающих их среднюю рекомендуемую дозу (3-5 г), может уменьшать всасывание витаминов *A*, *E* и бета-каротина [53; 158; 162; 254; 353; 369; 465; 515].

Потребление бобов, гороха и фасоли (полстакана в день), содержащих растительные изофлавоны, лигнаны и растворимую клетчатку, вызывает падение уровня ХС атерогенных фракций в среднем на 10%. Не имеет значения в свежем, консервированном или переработанном виде используются семена бобовых растений. Для уменьшения образования газов в кишечнике при потреблении продуктов на основе бобовых растений их необходимо вводить в рацион постепенно, прибавляя каждую неделю по одному «бобовому» дню. В среднем требуется около месяца, чтобы кишечник полностью приспособился к дополнительному ежедневному объему поступающей клетчатки. Изофлавоны и лигнаны (фитоэстрогены), не являясь стероидными соединениями, связываясь с эстрогеновыми рецепторами, проявляют на организм гормоноподобное действие, схожее с эффектами женских половых гормонов [53; 219; 465; 500; 546]. Лигнан сезамин, изолированный из семян кунжута, при оральном назначении ингибировал абсорбцию ХС из кишечника и процессы десатурации полиненасыщенных ЖК. В комбинации с витамином *E* сезамин у мужчин с ГХС значительно снижал содержание общего ХС и уровни ЛПНП в крови [453]. Назначение мужчинам и женщинам с повышенным уровнем ХС в крови мюсли, обогащенных β -глюканом (5 г) и растительными станолами (1,5 г) на протяжении 4-х недель, эффективно снижало уровень

ЛПНП (до 10% по сравнению с контролем), увеличивало синтез желчных кислот и уменьшало абсорбцию ХС в пищеварительном тракте [519].

Кишечная микрофлора (в частности, клостридии и бактероиды) играет исключительно важную роль в метаболизме, абсорбции и содержании активных форм изофлавонов и лигнанов в сыворотке крови и пищеварительном тракте [298; 516]. Лишь после микробной трансформации в пищеварительном тракте растительные лигнаны и изофлавоны приобретают способность оказывать на организм эффекты, схожие с таковыми эндогенных эстрогенов.

Витамины

Согласно последним данным прием витаминов с антиоксидантными свойствами (*A*, бета-каротин, *C*, *E*) мало отражается на осложнениях и летальности от ССЗ атеросклеротической природы [15; 50; 103]. Это послужило основанием Научному Совету Американской кардиологической ассоциации не рекомендовать витамины с антиоксидантной активностью как для первичной, так и для вторичной профилактики этих заболеваний [400]. С другой стороны, имеются данные 12-ти летних наблюдений, свидетельствующие, что потребление 74 тыс медицинских сестер повышенных количеств α - и β -каротина (предшественников витамина *A*), но не лютеина, зеаксантина, ликопена или β -криптоксантина, приводило к умеренному, но достаточно отчетливому снижению риска атеросклеротических изменений в сосудах сердца [463]. Добавки витамина *E* (прежде всего α - токоферола) в пищу снижают риск ССЗ и смертность от них. Это связывают со способностью данного витамина не только уменьшать уровень образования соединений (например, O_2^-), участвующих в развитии окислительного стресса, но и подавлять высвобождение провоспалительных цитокинов (хемокина *IL-8*, *C*-реактивного белка и других), а также снижать адгезию моноцитов к эндотелию сосудов. Позитивный эффект витамина *E*, как полагают, проявляется только у лиц, у которых имеет место высокий уровень окислительного стресса [50; 507]. Кроме того, витамин *E* может выступать в качестве стабилизатора лизосом тромбоцитов, снижая тем самым тромбообразование [173]. Установлено также, что включение в диету 1 г ПНЖК семейства $\omega - 3$, требует дополнительного присутствия в пищевом продукте 5 мг витамина *E* [164]. Некоторые каротиноиды (например, ликопин) подавляют эндогенный синтез ХС [130; 268].

Более доказательна позитивная роль водорастворимых витаминов в контроле за стеринным обменом. Имеются указания, что витамины *C*, *B*₁₂, *B*₆ и фолиевая кислота принимают активное участие в обмене ХС. При дефиците поступления витаминов *B*₆, *B*₁₂ и фолиевой кислоты в организме развивается выраженная гипергомоцистеинемия.

Гомоцистеин – серусодержащая аминокислота, не входящая в состав белка и в продукты питания; является промежуточным продуктом метаболизма метионина и в норме подвергается метаболической трансформации. В норме содержание общего гомоцистеина в плазме крови натошак составляет 5-15 мкмоль/л. Генетические дефекты, ведущие к нарушению метаболизма этой кислоты, недостаток витаминов *B₆*, *B₁₂* и фолиевой кислоты (ко-факторов ферментов необходимых для метаболизации гомоцистеина) сопровождается накоплением в организме избыточных количеств гомоцистеина, что является значимым фактором риска заболеваний ССС. Накоплены сведения, что эта модифицированная аминокислота, подвергается в организме метаболической конверсии и превращается в высоко метаболически активный гомоцистеин - тиолактон. Последний, взаимодействуя с ϵ -аминогруппой лизина животного белка, приводит к образованию *N* – гомоцистеин - протеина. Гомоцистеин - лактон и *N* – гомоцистеин - протеин в организме человека даже в небольших количествах проявляют выраженную цитотоксичность по отношению эндотелия артерий, ингибируют циклооксигеназную активность эндотелиальных клеток, тормозят продукцию эндотелийпроизводного *NO*, индуцируют развитие аутоиммунных реакций, липидные нарушения, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток. Одновременно уменьшается продукция простациклина и усиливается синтез тромбксана *A₂*, что способствует повышенной агрегации тромбоцитов. Таким образом, гомоцистеин, выступая в качестве предшественников двух вышеуказанных соединений, способствует накоплению в стенках кровеносных сосудов окисленного ХС и ускоряет развитие атеросклеротического процесса. Чем больше гомоцистеина, тем хуже эластичность артерий; нарастает кровяное давление, увеличивается агрегация тромбоцитов, стимулируется образование тромбксана *A₂*. Все это увеличивает риск ИБС [8; 9; 384; 547]. Витамины группы *B*, прежде всего фолиевая кислота, снижают уровень гомоцистеина и при длительном систематическом употреблении этих витаминов более, чем на треть уменьшают риск ИБС. Ежедневный прием фолиевой кислоты (0.8 мг) и аспирина (75 мг) в комплексе с гипотензивными лекарственными препаратами, снижающими уровень ЛПНП, уменьшают частоту рецидивов ССЗ на 88% [541]. При дефиците в пищевом рационе витамина *B₁* и синергидно работающих с ним рибофлавина и липоевой кислоты отмечается нарушение синтеза энергии в сердечной мышце и, как следствие, падает эффективность сердечных сокращений. Витамин *C* участвует в процессах стабилизации физиологического равновесия между образованием ХС и его использованием в тканях. Хронический дефицит тиамина приводит к развитию сердечной формы бери-бери, проявляющейся снижением сократительной функции левого желудочка и уменьшением систолического АД [53; 70; 162; 219].

Потребление продуктов с высоким содержанием никотиновой кислоты (до 2-3 г в сутки) позволяет подавлять липолиз в жировой ткани. Это ведет к снижению притока свободных ЖК в печень, уровня ТГ и ЛПОНП в плазме с одновременным увеличением ЛПВП. Наиболее выражен эффект никотиновой кислоты на концентрацию ТГ плазмы крови [53; 70; 79; 117]. Общая частота сердечно-сосудистых осложнений при включении ниацина в комплекс комбинированной терапии была на 90% меньше, чем в группе плацебо [174]. Следует иметь в виду, что в высоких концентрациях препараты никотиновой кислоты могут увеличивать уровень глюкозы в сыворотке крови [124]. Это является фактором, препятствующим назначать этот витамин больным с СД-2 и ожирением [79].

Включение в программы реабилитации больных с ССЗ (прежде всего, перенесших ИМ) молочных продуктов, обогащенных ω - 3 и ω - 6 ненасыщенными ЖК, фолиевой кислотой, витаминами *A*, *B*₆, *D* и *E*, приводило к снижению в сыворотке крови общего ХС, ЛПНП, аполипопротеина *B*, *C*-реактивного белка и гомоцистеина [312].

Коэнзим Q_{10}

Отдельно следует остановиться на позитивном эффекте в профилактике и лечении ССЗ, связанных с атеросклеротическими поражениями сосудов, коэнзима Q_{10} - липофильного соединения, являющегося разновидностью убихинона. У человека убихинон присутствует в виде Q_{10} , где число 10 характеризует количество повторяющихся фрагментов в боковой цепи молекулы. Часть убихинона человек получает с пищей (около 5 мг); основное количество синтезируется эндогенно в результате сложного метаболического процесса. Суточная потребность взрослого человека в этом функциональном ингредиенте составляет 15 мг. Коэнзим Q_{10} входит в состав ферментов в качестве ко - фактора, а также выполняет задачу антиоксидантной защиты. В митохондриях Q_{10} осуществляет функции электронного переносчика в дыхательной цепи, сопрягая в единый процесс химические реакции, участвующие в превращении энергии питательных веществ в энергию АТФ, обеспечивающую потребность в ней всех клеток. Убихинон обладает стабилизирующим эффектом на мембраны клеток сердечной мышцы, участвует в процессах, обеспечивающих миокард энергией, препятствует накоплению ионов кальция в клетках эндотелия, предотвращая этим нарушение сердечного ритма и повышение АД, а также снижает общий уровень ХС и ТГ. Больше всего Q_{10} содержится в клетках сердца и печени, где наиболее велики энергетические потребности. С возрастом биосинтез коэнзима снижается. При интенсивных физических нагрузках, оксидативном стрессе, а также различных заболеваниях потребность в Q_{10} существенно возрастает. При дефиците Q_{10} синтез АТФ резко замедляется, что

сопровождается повышением уровня ЛПНП в плазме крови. Хроническое снижение содержания Q_{10} в организме (в течение 6-ти месяцев и более) ведет к необратимым нарушениям деятельности ССС [11; 53; 143].

Макро- и микроэлементы

Уже указывалось, что ионы натрия и калия оказывают глубокое влияние на гемодинамику и распределение жидкости в организме. В обычных условиях физиологическая потребность взрослого человека в натрии составляет не более 4-6 г. Это количество натрия содержится в натуральных продуктах питания и достаточно для поддержания необходимого уровня воды в межклеточном пространстве. Для поддержания на необходимом уровне внутриклеточной воды здоровому человеку следует использовать в пищу разнообразные растительные и молочные продукты, богатые калием, физиологическая потребность в котором составляет 3-5 г в сутки. Оптимальным для организма человека является соотношение между Na и K в продуктах питания как 2:1. Подобное соотношение между этими химическими элементами имеется, например, в рисе [53; 70; 162; 219]. Пищевой рацион людей, имеющих риска ССЗ атеросклеротической природы, обязательно должен содержать необходимые количества ионов кальция в оптимальных соотношениях с фосфором, магнием и калием. Кальций влияет на возбудимость и сократимость миокарда, участвует в процессах распределения внутриклеточной и внеклеточной воды, в активности ферментов, регулирующих липидный обмен и уровень АД. Дефицит поступления с пищей кальция, также как и избыточное поступление с пищей фосфора, предрасполагают к развитию ИБС и ГБ [53; 70; 162].

Магний, с современных позиций, рассматривают как химический элемент с выраженным универсальным профилактическим эффектом в отношении риска различных ССЗ, в том числе и атеросклероза. У животных, испытывающих магниевый дефицит, увеличивается уровень свободного ХС в плазме крови, повышается концентрация атерогенных липопротеинов, отмечаются повреждения в малых коронарных и интрамиокардиальных артериях. Дефицит магния сопровождается нарушениями в метаболизме белков (синтеза и утилизации) и жиров (стимуляция липолиза). При этом отмечаются патологические нарушения в эндокринной системе, что проявляется в гиперфункции надпочечников и паращитовидных желез. Магний рассматривают и как природный гиполипидемический агент. Его присутствие в организме человека в необходимых количествах тормозит образование эндогенного ХС, ускоряет его распад и выведение с желчными кислотами. У животных с дефицитом магния повышается содержание в крови ТГ, хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП. Недостаток магния блокирует

синтез арахидоновой кислоты, снижает антиоксидантную защиту организма, способствует прогрессированию склеротических поражений сосудов и является как бы общим знаменателем в возникновении коронарного атеросклероза с явлениями тромбоза или без тромбоза, что повышает риск ИБС, ИМ и аритмии. В основе профилактического и лечебного эффекта магния при ССЗ лежит также активное его участие в энергетическом обмене и в регуляции кальциевого гомеостаза. Магний - физиологический антагонист кальция. Он затрудняет проникновение кальция в клетки и одновременно предотвращает потерю ими ионов калия. Магний тормозит агрегацию тромбоцитов и ингибирует другие *Ca*-зависимые реакции в каскаде коагуляции крови [101]. Длительное потребление с пищей больших количеств магния достоверно снижает риск АГ, ИБС, МИ, СД-2, внезапной сердечной смерти. Подтверждением роли магния в развитии ССЗ является постоянное выявление различной степени выраженности дефицита этого катиона у больных с МИ и с гипоксически-ишемическими повреждениями мозга. Длительный дефицит магния - одно из необходимых условий для манифестации и дальнейшего развертывания атеросклероза. Своевременно назначенная диета для ликвидации дефицита магния предотвращает склеротические поражения сосудов и приводит к регрессу ГХС. При этом снижается и уровень ЛПНП. [53; 70; 101; 219; 227; 428].

Для профилактики ССЗ атеросклеротической природы важным является присутствие в пище необходимого количества ионов хрома, участвующего в углеводном и липидном обменах, проявляющего гипогликемический и гипохолестеринемический эффект и препятствующего формированию атеросклеротических сосудистых бляшек, прежде всего, в стенке аорты. При недостатке этого элемента в пищевом рационе отмечается повышение уровня ХС ЛПНП и ТГ в крови, ускоряется отложение ХС в сосудистой стенке, увеличивается частота заболеваемости и смертности от ИБС и ГБ [53; 70; 162; 163]. У лиц с нарушениями коронарного кровообращения, концентрация хрома в кровной плазме всегда ниже, чем у здоровых людей [173].

При конструировании диеты лицам, склонным или страдающим атеросклерозом, особое значение придается включению в нее продуктов, обогащенных ионами марганца. Этот элемент входит в состав *Mn*-зависимой супероксиддисмутазы митохондрий, осуществляющей защиту митохондриального аппарата от окислительного стресса [53]. Рекомендуется с этой же целью включать в пищевой рацион и ионы иода (до 0.25-0.5 мг/сутки) регулирующих липидный обмен [162], а также цинк и медь. Последние два элемента входят в состав антиоксидантного фермента (*Zn, Cu*)-супероксиддисмутазы, регулирующей жирнокислотный состав клеточных мембран. Кроме того, ионы меди влияют на активность лецитин-холестеринтрансферазы, ключевого фермента

холестеринового обмена. Имеются данные, что дефицит меди сопровождается повышением ХС, ТГ и фосфолипидов в плазме крови. Это не связано с усилением биосинтеза ХС или задержкой выведения стероидов с желчью, а обусловлено ускорением поступления ХС из печени в кровяное русло и подавлением активности простагландина - 12. При поступлении в организм меди в количестве менее 2-5 мг в сутки возрастает риск возникновения кардиомиопатии и других ССЗ атеросклеротической природы [53; 70; 173; 396]. Дефицит селена в рационе питания существенно отражается на функционировании ССС, так как способствует возникновению кардиопатий с нарушением сердечного ритма, атеросклероза, ИБС, эндемической кардиомиопатии, АГ. Лица, в сыворотке которых имеется низкое содержание селена, на 70% чаще имеют риск ИБС по сравнению с теми, у кого он в норме. Антистрессорное и противовоспалительное действие селена предотвращает гипоксию сердечной мышцы, уменьшает проявление аритмий, способствует снижению уровня липидов и глюкозы в крови. Установленная взаимосвязь дефицита селена с развитием ССЗ, как полагают, обусловлена снижением количества ферментов антиоксидантной защиты (например, глутатионпероксидазы), увеличением свертываемости крови, повышением синтеза тромбоксана А₂, лейкотриенов, нарушением процесса реметилирования гомоцистеина в метионин в условиях недостаточного поступления в организм этого химического элемента. Это диктует необходимость включения в диету лиц, проживающих на территориях, эндемичных по селену, ФПП и БАД, обогащенных данным соединением [53; 70; 173; 219]. Ионы йода стимулируют образование гормонов щитовидной железы, активирующих распад ХС. При дефиците йода тормозится окисление ХС в желчные кислоты, что способствует накоплению атерогенных форм этого стероидного соединения и развитию атеросклероза в более ранние сроки жизни человека. Присутствие в пищевом рационе ионов кремния повышает эластичность кровеносных сосудов, препятствует отложению липидов в стенках сосудов [53; 70; 219].

Хронический дефицит поступления с пищей и водой лития, отмечаемый в биогеохимических провинциях с естественной литийдефицитностью в почвах (например, территория Чувашии) приводит к повышению содержания ОХС и снижению ТГ в сыворотке крови сельскохозяйственных животных и человека [191].

Белки, пептиды и аминокислоты

Заметное влияние на метаболизм жиров и углеводов оказывают пищевые белки и аминокислоты. При этом более важным оказывается не источник белка (животные или растительные), а их аминокислотный и пептидный состав, образующийся в процессе переваривания белков. Фибриноген (белок плазмы крови, формирующийся в клетках

печени) превращается в фибрин в процессе сгусткоформирования в просвете сосудов. Фиксация фибриногена на поверхности тромбоцитов - один из важных этапов агрегации тромбоцитов. В настоящее время из молочной сыворотки выделены биологически активные пептиды (например, казоплателины, предшественником которых являются κ -казеин, гликомакропептид и лактотрансферрин молока), обладающие антитромботическим действием и способные ингибировать фиксацию фибриногена на тромбоцитах [70]. Важными модуляторами липидного метаболизма являются серусодержащие аминокислоты (метионин, цистин, таурин). Доказано, что присутствие в необходимых количествах в пищевом рационе этих аминокислот повышает уровень и физиологическую активность ЛПВП и, напротив, снижает негативные эффекты ЛПОНП. Это позволяет рассматривать серусодержащие аминокислоты, как важный пищевой фактор снижения риска атеросклероза и МС в целом. Предполагается, что улучшение метаболизма липидов под влиянием этих аминокислот осуществляется на уровне транскрипции и посттрансляционной модификации регуляторных белков, что, в конечном счете, уменьшает окислительный стресс, вызванный гомоцистеином, и его негативное воздействие на сосуды [22; 251]. Риск атеросклеротических изменений в сосудах существенно повышается при дефиците метионина в организме. Эта аминокислота регулирует деятельность надпочечников, жировой и фосфорный обмен, служит предшественником образования цистеина, важнейшего регулятора всех обменных процессов, активирует витамины B_{12} , C и фолиевую кислоту [460].

Важным участником липидного метаболизма является L -карнитин, который переносит ЖК через клеточные мембраны митохондрий. Образующиеся в митохондриях в результате β - окисления ЖК субстраты цикла Кребса служат основным источником синтеза энергии для сердечной мышцы. Имеются также указания, что благодаря этим процессам, в присутствии необходимых количеств карнитина снижается уровень ЛП и ТГ в крови, предотвращаются или ослабляются приступы стенокардии. Кроме того, обладая свойствами антиоксиданта и стабилизатора клеточных мембран, L - карнитин проявляет умеренное гипотензивное и антитромботическое действие. Пантотеновая кислота оказывает синергидное действие с карнитином, увеличивая синтез энергии в цикле Кребса [53; 70; 288].

Аргинин, поступающий с пищей в необходимых количествах на протяжении длительного отрезка времени (в течение нескольких месяцев), превращается под влиянием клеточных и микробных ферментов в NO . Это соединение проявляет выраженное сосудорасширяющее действие в отношении сердечных и периферических сосудов, а также уменьшает агрегацию тромбоцитов. Назначение дополнительных количеств аргинина

предотвращает и способствует рассасыванию атеросклеротических бляшек в сосудах. Именно этим можно объяснить существующие рекомендации использовать ФПП и БАД, обогащенные этой аминокислотой (от 6 до 15 г в сутки), при таких нарушениях ССС, как ИБС, стенокардия, перемежающаяся хромота, ГБ, нарушение мозгового кровообращения, ГХС и повышенный уровень ЛПНП. Необходимо помнить, что при повышенном поступлении с пищей аргинина увеличивается риск развития гиперкалиемии [53; 70; 174; 294].

Таурин является одним из лучших природных средств уменьшения жидкости в организме, обусловленной сердечной недостаточностью, заболеваниями печени и новообразованиями. Будучи одной из основных в аминокислот в сердечной мышце и оказывая благоприятное действие на энергетический обмен миокарда, таурин также проявляет гипохолестеринемическое, гипотензивное и антиаритмическое действие. Прием этого функционального ингредиента в составе ФПП или БАД может продолжаться месяцами или даже годами. В ежедневной дозе 1-3 г таурин легко переносится взрослыми людьми и не вызывает побочных эффектов [53; 202].

Не вызывает сомнения важность обеспечения человека достаточным количеством триптофана в снижении риска многих ССЗ, прежде всего атеросклероза. Эта аминокислота является основным предшественником мелатонина, обладающего разнообразными эффектами на организм человека (биоритмологические, антиоксидантные, иммуномодулирующие). С этим и связана способность триптофана оказывать существенное влияние на патогенетические механизмы атеросклеротического поражения артерий. Установлена обратная корреляционная зависимость между уровнем в крови ЛПНП и уровнем продукции мелатонина [97].

Другие нутриенты

Многие продукты питания (квашеная капуста, кефир, виноградный сок, красное вино и другие) являются натуральными источниками ацетилсалициловой кислоты. Как известно, это соединение проявляет антиагрегантное действие, улучшает количественное содержание и качественный состав коллагена в сердечной мышце и обладает выраженным профилактическим эффектом в отношении ИМ [173].

Обсуждая роль питания в снижении риска ССЗ атеросклеротической природы, следует остановиться на необходимости регулярного потребления с пищей чеснока, лука, сока грейпфрута и других цитрусовых. Помимо общеизвестных антиоксидантов (витамины, биофлавоноиды), перечисленные продукты питания содержат многие другие биологически активные соединения, которые вносят заметный вклад в улучшение спектра липидов плазмы крови, снижение повышенной скорости тромбообразования и

уменьшения риска атеросклероза. Некоторые из них оказывают антибактериальное действие в отношении потенциально патогенных микроорганизмов и одновременно проявляют пребиотические эффекты [160; 329; 373]. Доказанной способностью снижать риск ИБМ обладает сладкий миндаль как за счет коррекции уровня глюкозы в сыворотке крови, так и повышения антиоксидантной защиты человека [388].

Роль кишечной микробиоты в развитии атерогенной дислипидемии и приемы коррекции микробиологического дисбаланса

Отдельно более детально следует остановиться на роли микробиоты пищеварительного тракта в развитии ГХС. Еще в 1935 г была высказана гипотеза, что кишечная микрофлора участвует в регуляции холестерина обмена. С тех пор накоплено значительное количество данных в пользу того, что резидентная и транзитная микробиота хозяина, синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стерины, активно участвует в метаболизме ХС, контролируя в кооперации с клетками макроорганизма поддержание нормальных уровней ХС или способствуя при определенных условиях возникновению ГХС [247; 248; 317]. В настоящее время является доказанным, что у 90% больных с ССЗ, ожирением и ДЛП, имеет место нарушение состава микробиоты пищеварительного тракта [191; 200; 227; 243].

У млекопитающих, включая человека, главным продуктом микробной трансформации ХС является копростанол [436]. Исследование содержания ХС и копростанола в фекалиях 633 здоровых взрослых жителей Норвегии, Шотландии и Швеции показало, что у 17% молодых мужчин (в возрасте до 36 лет) микробная трансформация ХС в копростанол происходила в незначительной степени; у мужчин старших возрастных групп (36-50 лет и старше 50 лет) низкая способность к образованию копростанола обнаруживалась у 7 и 2% соответственно. У лиц женского пола не было выявлено возрастных различий образования копростанола [286]. Копростанол по своей конфигурации в кольце *A* и *B* молекулы отличается от ХС. Поэтому он не абсорбируется в нижних отделах кишечника и выводится с испражнениями. Первичным местом микробной модификации молекулы ХС у крыс является слепая кишка, поскольку хирургическое удаление этого отдела толстого кишечника у конвенциональных животных полностью приводило к исчезновению в фекалиях копростанола. Схожий эффект получен и на гнотобионтных животных, колонизированных зубактериями и клостридиями, после удаления у них слепой кишки. Имеются данные также о способности кишечной микробиоты синтезировать ХС и схожие с ним соединения [243; 247; 248].

Различные компоненты микробной клетки (эндотоксин, мурамилдипептиды, зимозан), γ -интерферон и другие соединения микробного происхождения или синтез

которых связан с микроорганизмами, способны индуцировать повышенный синтез ХС в различных клетках макроорганизма, в особенности у лиц, склонных к ГХС. Это достаточно четко было продемонстрировано в модельных экспериментах с макрофагами человека. Повышенный синтез ХС индуцируют и некоторые вирусы [425]. Известно, что главным предшественником эндогенно образующегося ХС является ацетат. Его образование в значительной степени связано с ферментацией анаэробными и микроаэрофильными бактериями кишечника различных углеродсодержащих соединений. Следовательно, любые вмешательства, затрагивающие состав анаэробных бактерий, будут изменять пул ацетата в организме хозяина и как следствие количество синтезируемого клетками ХС. Как уже указывалось, помимо печени важным источником эндогенного ХС являются клетки ворсинок кишечника. Бактерии, присутствующие в пищеварительном тракте, существенно влияют на скорость обновления кишечного эпителия и, следовательно, таким образом, также могут регулировать образование эндогенного ХС. Содержание ХС в сыворотке крови зависит от выраженности его абсорбции из кишечника. Последняя связана со скоростью транзита нейтральных стероидов через кишечник, концентрацией в кишечном содержимом ионов (прежде всего ионов кальция), наличием и степенью сродства рецепторов кишечника к ЛП или к микроорганизмам, участвующим в трансформации ХС. Кишечные микроорганизмы, влияя практически на все указанные выше функции, косвенно вмешиваются в регуляцию концентрации ХС в сыворотке крови и в печени. Подтверждением этому могут быть также данные, что в присутствии бифидобактерий у активированных *T*-лимфоцитов человеческого происхождения уменьшается количество рецепторов, фиксирующих транспортные формы ХС, в особенности ЛПНП [375].

В метаболизме ХС в организме человека и животных активно участвуют ферментные системы многочисленных микроорганизмов, временно или постоянно присутствующих на слизистых пищеварительного тракта и коже. Скорость и глубина микробной трансформации ХС зависит от количественного и качественного состава аэробных и анаэробных бактерий, степени анаэробноза, источника углерода, концентрации в кишечном содержимом желчи, антимикробных агентов и других факторов. Микробная редукция ХС в толстой кишке идет с образованием не только копростанола, но и других неабсорбируемых форм нейтральных стероидов. Многие кишечные и другие бактерии способны, помимо ХС, вызывать деструкцию и трансформацию желчных кислот, стероидных гормонов [436; 518]. Образующиеся свободные желчные кислоты в меньшей степени способствуют абсорбции из кишечника ХС, чем конъюгированные кислоты [480; 518; 529]. Кроме того, некоторые штаммы

кишечных клостридий, эубактерий и руминококков могут превращать отдельные первичные желчные кислоты (например, хенодеоксихолиевую кислоту) в урзодеоксихолевую кислоту с известным благоприятным эффектом на стероидный обмен и здоровье человека [412]. Ввиду наличия взаимосвязи всех этих трех групп стероидов можно ожидать, что изменение концентрации одного из этих соединений будет индуцировать образование или ингибирование синтеза ХС. Так, обследуя больных с желчекаменной болезнью, у которых преобладали камни с повышенным содержанием ХС, было обнаружено, что в основе этой патологии лежала усиленная конверсия холевой кислоты в дезоксихолевую, вызываемая кишечными микроорганизмами.

Ампициллинотерапия подобных больных не только снижала активность ферментов, превращающих холевую кислоту в дезоксихолевую, но и увеличивала пул холевой кислоты и снижала уровень ХС в желчи до нормальных цифр [287]. Используя в качестве модели безмикробных крыс, моноассоциированных *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus productus* или *Lactobacillus gasseri*, было установлено, что представители этих видов микроорганизмов способны деконъюгировать тауро- β -мурихолевую и/или таурохолевую кислоты [419- 422]. Образцы фекалий с тем или иным набором микроорганизмов давали различные спектры конечных и промежуточных продуктов метаболизма ХС. При этом анаэробные бактерии кишечника редуцировали, помимо ХС, также фитостерины, аллохолестерин в копростанол через промежуточные метаболиты. Фекальные анаэробы, способные деградировать ХС, принадлежат к клостридиям, бифидобактериям, бактероидам, эубактериям. Для биотрансформации ХС требовалось присутствие в среде культивирования дополнительных кофакторов, хотя у отдельных штаммов эубактерий деструктивная активность проявлялась и в отсутствии в реакционной среде ко- факторов [520].

Способность ассимилировать ХС в питательных средах проявляли также штаммы *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, изолированные из толстой кишки человека и свиньи [227; 345]. При исследовании 20 штаммов лактобацилл и бифидобактерий (свежеизолированные и полученные из коллекций США (ATCC) и Австралии (ASCC) были отобраны пять культур (*L. acidophilus* ATCC 4962, *L. casei* ASCC 290, *L. casei* ASCC 292, *B. longum* BB536 и *B. infantis* 17930), которые ассимилировали ХС *in vitro*, деконъюгировали соли желчных кислот, проявляли гидролазную активность в отношении глицин- и таурин желчных конъюгатов и осуществляли ко-преципитацию ХС с деконъюгированной желчью. Все эти штаммы были устойчивы к низким значениям pH и желчным кислотам. В основе снижения уровня ХС в питательной среде лежало нескольких механизмов (ферментативная деструкция, связывание с клеточной

поверхностью микроорганизмов, включение холестерина в бактериальные мембраны) [420; 422]. По нашим данным [506] штаммы холестеринассимилирующих лактобацилл относились к видам *L.plantarum*, *L.acidophilus*, *L.delbrueckii*, *L.helveticus* и реже к *L.oris*, *L.fermentum* (табл. 34).

Таблица 34. Холестеринмодифицирующая активность лактобацилл

Виды лактобацилл	Количество исследованных штаммов	Процент	
		Увеличения _____уровня холестерина в среде	Снижения
<i>L. plantarum</i>	11	9-47	13-46
<i>L. acidophilus</i>	9		15-77
<i>L. casei</i>	4	47-220	
<i>L. delbrueckii</i>	5		14-63
<i>L. oris</i>	1		23
<i>L. fermentum</i>	1		22
<i>L. helveticus</i>	2		46; 54

Примечание: Исходная концентрация холестерина в среде 1,5 mMol/l

На модели ГХС, вызванной подкожным введением четыреххлористого углерода, а также обследование больных с атеросклерозом, показало, что изменение липидного состава крови всегда отмечалось на фоне глубоких микрoэкологических нарушений в кишечнике животных. Введение крысам линии Вистар цефалексина перорально в дозе 2г/кг на протяжении 8 дней приводило к снижению концентрации ХС в фекалиях, но сопровождалось двукратным увеличением его содержания в сыворотке крови [243].

Антибиотики, воздействующие на грамположительную микрофлору (бацитрацин, клиндамицин, эритромицин, метронидазол и ванкомицин), назначаемые в терапевтических дозах перорально на протяжении 6 дней, оказывали более глубокое влияние на трансформацию ХС в копростанол, по сравнению с антибиотиками, ингибирующими преимущественно грамотрицательную бактериальную флору (котримаксозол, налидиксовая кислота и офлоксацин) [60; 436]. При исследовании эффекта антибиотиков (например, пальмитат хлорамфеникола) на образование копростанола было обнаружено, что у отдельных лиц происходил сдвиг от низкого образования этого неабсорбируемого стерина к высокому [287; 436]. Оральный прием неомицина, метронидазола, ванкомицина или полимиксина (отдельно или в комбинации)

в терапевтических концентрациях на фоне парентерального питания вело к увеличению накопления ХС в печени.

Прием на протяжении нескольких недель больными с ГХС кисломолочных продуктов (КМПЛ), полученных сквашиванием молока отобраным штаммом *L. helveticus*, приводило как к коррекции кишечной микрофлоры, так и к снижению атерогенного индекса (табл. 35). Положительный клинический эффект отмечен у 60% обследуемых больных [243].

Таблица 35. Некоторые показатели липидного обмена (в мМоль/л) в плазме крови больных с гиперхолестеринемией после приема КМПЛ ($X \pm m$)

Показатель	До лечения	20-й день	<i>P</i>	40-й день	<i>P</i>
Общий холестерин	7.87±0.62	8.13±0.79	нд	8.57±0.57	<0.01
Триглицериды	2.25±0.34	2.04±1.06	нд	2.43±0.53	нд
Холестерин ЛПВП	1.12±0.06	1.14±0.07	нд	1.31±0.07	<0.003
Холестерин ЛПНП	5.72±0.56	6.07±0.63	нд	6.16±0.42	нд
Атерогенный индекс	6.25±0.63	6.50±0.82	нд	5.89±0.66	<0.08

Примечание: *p*- достоверность различий по сравнению с показателями до лечения; нд- различия не достоверны

Действующим началом йогуртов в плане снижения при их назначении содержания в крови ХС являются сами бактерии, присутствующие в свернутом молоке, и, прежде всего, лактобактерии. Это подтверждалось тем, что у детей с преобладанием в фекалиях лактобацилл, уровни ХС в плазме крови были очень низкими [370]. Опубликованы обзоры по гипохолестеринемическому эффекту кисломолочных продуктов, приготовленных на основе лактобацилл [243; 345; 349; 416]. В частности, установлено, что назначение йогурта на основе штамма *Lactobacillus acidophilus L1*, снижало уровень ХС у людей на 3%, что позволяет на 10% уменьшать риск возникновения атеросклеротических поражений сердечной мышцы [266].

Биокомплексы «Нормофлорин Л» и «Нормофлорин Б», приготовленные на основе соответственно *L.acidophilus* и *B.bifidum + B.longum*, а также содержащие в своем составе витамины (*B1, B2, B3, B6, B12, H, PP, C, E*), микро- и макроэлементы (*Fe, Cu, Ca, K, Na, Zn, Mg, Mn, F*), органические кислоты (молочная, пропионовая, уксусная, янтарная)

при включении в комплекс терапевтических средств больным с ИБС атеросклеротической природы позволяло у 88% пациентов снижать уровень сывороточного ОХС (на 15%), ТГ (на 14,3%), ЛПНП (на 18%) и повышало уровень ЛПВП (на 25%). Особенно отчетливо позитивные эффекты «Нормофлоринов» проявлялись у больных, страдающих запорами и ожирением [75].

Помимо лактобацилл выраженной способностью снижать уровень ХС в сыворотке крови людей и животных обладают некоторые штаммы кишечных палочек [157], фекальных стрептококков [371; 383; 518], *Streptococcus salivarius*, *Bacillus subtilis* ВКПМ №В-2335 [201; 241; 227].

Под влиянием микроорганизмов, присутствующих в слепой и толстой кишке, ХС более активно трансформировался в различные стероидные гормоны (кортизон, кортикостерон, андростерон, эстрон, эстрадиол, прогестерон и другие) [509].

ХС входит в состав мембран не только животных клеток, но и микроорганизмов [345]. Следовательно, в зависимости от видового и количественного состава бактерий в организме хозяина количество ХС, синтезируемого и связываемого микроорганизмами, будет различаться, что также может отражаться на пуле свободного и связанного ХС в сыворотке крови.

Обсуждая роль микроорганизмов в регуляции пула ХС, следует напомнить, что статины, наиболее широко используемые в настоящее время в клинической практике гиполипидемические средства, также изначально имели микробное происхождение. Эти лекарственные препараты являются ингибиторами ГМГ-КоА - редуктазы - фермента, определяющего скорость синтеза ХС в клетках. Этот же фермент также влияет на синтез и других биологически активных соединений (мевалонат, изопентил, сквален и т.д.), образующихся в организме из тех же предшественников, что и ХС. Статины были впервые изолированы японскими и американскими исследователями в 70-х годах прошлого века из различных грибов (*Pulbium ultimum*, *Penicillum citrinum*, *Penicillium brevicompactum*, *Aspergillus terreus*) на основе предположения, что продукция ингибиторов ГМГ-КоА -редуктаз служит определенным микроорганизмам средством защиты от других микробов. В последующем удалось химически идентифицировать эти ингибиторы. Оказалось, что они содержат в своей структуре закрытое лактоновое кольцо, напоминающее таковое часть структуры ГМГ-КоА-редуктазы. Поступая в пищеварительный тракт, лактоновое кольцо статина подвергается гидролизу и по принципу конкурентного торможения ингибирует активность вышеуказанного фермента, что приводит к подавлению превращения гидрометилглутарата в мевалонат, промежуточное соединение в синтезе молекулы ХС. Следствием всех этих процессов

является снижение внутриклеточного содержания ХС, а также ОХС в плазме крови. В настоящее время изолированы или синтезированы статины, способные оказывать ингибиторный эффект на синтез ХС и без предварительного гидролиза лактонового кольца [189]. Нельзя исключить, что в симбионтной микробиоте пищеварительного тракта имеются анаэробные микроорганизмы, способные продуцировать природные статиноподобные соединения, регулирующие холестериновый обмен в естественных условиях обитания человека. Такое предположение, с нашей точки зрения, вполне обосновано с учетом последних данных о способности грамположительных и грамотрицательных бактерий к продукции широкого спектра лактоновых соединений, активных регуляторов микробного «*quorum sensis*» [237].

Добавление в пищу различных пребиотических субстанций (специально подобранные олигосахариды, инулин, лактулоза, рамноза, пектин, эубикор и другие) не только увеличивало пропорцию в толстом кишечнике людей лактобацилл и бифидобактерий, но и снижало уровень сывороточного ХС [60; 302; 522; 536]. При включении в пищу животных и человека лацитоза ($4 - \theta - (\beta - D - \text{галактопиранозил}) - D - \text{глюцитол}$) (50 г в сутки на протяжении 18 дней) отмечается резкое снижение рН фекалий, что свидетельствует о быстрой локальной ферментации данного углевода. Одновременно происходило торможение образования копростанола из ХС и замедление процесса 7α - дегидроксилирования желчных кислот в слепой кишке и проксимальном отделе толстой кишки. Назначение фруктоолигосахаридов (FOS) в количестве 1 - 4 г в сутки снижало уровень сывороточного ХС и ТГ, увеличивало абсорбцию минеральных солей из кишечного тракта. Схожие эффекты можно получить, обогащая пищевые продукты лактулозой и инулинсодержащими растениями (тапинамбур, корень одуванчика, цикорий и др.). Присутствие в диете этих пребиотических пищевых волокон также восстанавливало чувствительность тканей к инсулину, уменьшало агрегацию тромбоцитов [70; 227; 248]. Включение в рацион питания людей L- рамнозы и лактулозы (25 г/день на протяжении 28 дней) не сопровождалось изменением уровня сывороточного ХС, однако приводило к уменьшению на 10% содержания в крови ТГ. В содержимом толстой кишки при этом одновременно повышалось количество ацетата (у лиц, получавших лактулозу) и пропионата (в группе людей, принимавших L-рамнозу). Напротив, у лиц, принимавших D-глюкозу по той же схеме, было отмечено увеличение сывороточных ТГ на 11%. [536]. Имеются данные, что образуемые кишечной микрофлорой ЛЖК, в частности, масляная кислота, принимают активное участие в образовании в толстом кишечнике энтеролактона, своеобразного лигнана млекопитающих. Благодаря

бутирату, образуемому кишечными микроорганизмами, растительные лигнаны, поступающие в желудочно-кишечный тракт с пищей, превращаются в энтеролактоны, снижающие риск многих заболеваний, в том числе ГХС [301].

Пробиотические микроорганизмы (бифидобактерии и лактобациллы), назначаемые совместно с различными пребиотическими субстанциями (манит, пектин, инулин, лацитол, сорбит, мальтодекстрин, фруктоолигосахариды, высокомолекулярная амилоза кукурузы) различным образом влияли на уровень, спектр и место формирования ЛЖК (ацетат, пропионат, бутират, формиат) в толстой кишке крыс линии *Wistar* и белых гиперхолестеримических свиней линии *Landrace* и одновременно снижали уровень ОХС и ТГ в крови. [456; 418; 419; 423]. Схожий стимулирующий эффект в отношении количества лактобацилл и уровня продукции бутирата в кишечнике обнаружено при назначении здоровым взрослым людям 7,5-12,5 г D- тагатозы [530]. Наиболее отчетливые и длительные гипохолестеринемические эффекты обнаруживались в экспериментах *in vitro* и на животных моделях в присутствии *L. acidophilus* ATCC 4962 с маннитом, фруктоолигосахаридом и инулином и *B. infantis* ATCC 17930 с сорбитом, мальтодекстрином и инулином [423].

Обсуждая лечебно-профилактический эффект представителей нормальной микрофлоры в отношении развития атеросклероза следует упомянуть их способность подавлять системное воспаление и связанное с этим повреждение функций эндотелия сосудов. Прием живых лактобацилл (*L. plantarum*) сопровождался повышенным образованием в кишечнике пропионовой кислоты, дериватом которой является ибупрофен, обладающий выраженным противовоспалительным эффектом. Коррекция кишечной микробиоты под влиянием пробиотиков и пребиотиков ведет также к элиминации из организма оппортунистических патогенов, продуцентов эндотоксинов, которые, как известно, играют одну из ведущих ролей в развитии системного воспаления. Оральное назначение в течение 6 недель пробиотика на основе *L. plantarum* приводило у хронических курильщиков к выраженному снижению уровня маркеров воспаления (ИЛ-6), фибриногена, лептина, АД и липидов крови [16].

Следует помнить, что снижение ХС в организме ниже нормального уровня также имеет негативные последствия, поскольку повышает риск развития ряда заболеваний (например, гипертиреоз, поражение коры надпочечников, нарушение образования половых гормонов и т.д.). Таким образом, когда содержание ХС в организме соответствует нормам, этот стерин безусловно необходим для

жизнедеятельности человека. Отклонения в ту или иную сторону сопровождается развитием неблагоприятных для здоровья состояний. Оптимизация индивидуальных пищевых рационов, а также рационов питания в лечебно-профилактических учреждениях с помощью ФПП и БАД, содержащих специально подобранные макро- и микронутриенты, следует рассматривать как один из важнейших и эффективных не медикаментозных приемов снижения риска ССЗ, как экономически обоснованный фактор сохранения жизни и здоровья российского населения.

Лицам, склонным или страдающим нарушениями липидного обмена, рекомендуется вести активный образ жизни, который предусматривает повышение физической активности с учетом возраста, состояния сердечно-сосудистой и других органов и систем. Выраженность физических нагрузок следует подбирать строго индивидуально [108; 521].

Глава 8. Хроническая сердечная недостаточность и функциональное питание

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – группа различных по этиологии и механизму развития патологических состояний, клинически проявляющихся комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки и др.). ХСН является результатом сложного взаимодействия первичного нарушения сердечных функций и ряда гемодинамических, нервно-гуморальных компенсаторно-приспособительных реакций, связанных с необходимостью поддерживать кровообращение в соответствии с потребностями организма. В настоящее время ХСН

рассматривается как самостоятельная нозологическая форма заболеваний, являясь одним из заключительных этапов развития многих ССЗ, а также осложнений большинства болезней сердца.

Эпидемиология и последствия хронической сердечной недостаточности

В странах Европы и США ХСН обнаруживается у 1-1,5% населения; у лиц старше 60 лет частота встречаемости увеличивается до 10%. В Великобритании на долю ХСН приходится 5% всех больных, находящихся на стационарном лечении. В США данная патология является самой частой причиной госпитализации людей в возрасте старше 65 лет. Всего за год стационарное лечение в США проходят до 900 тыс. больных с ХСН; прямые затраты на лечение ХСН в этой стране составляют от 10 до 38 млрд. \$ США. В Российской Федерации распространенность ХСН в настоящее время превышает 5% (в 2002 г в РФ насчитывалось 8,1 млн. человек с четкими признаками ХСН). В Европейской части России распространенность среди населения ХСН достигает 8,9%; основная часть больных падает на лиц в возрасте от 60 до 79 лет. В 2003 году в РФ декомпенсация ХСН явилась причиной госпитализации в кардиологические стационары каждого второго больного, а диагноз ХСН ставился 92% всех больных, госпитализированных в подобные стационары. За один год в РФ умирает до одного млн. больных с сердечной недостаточностью. Лечение ХСН требует огромных финансовых средств. В России средние затраты на типичного больного с ХСН составляли в 2001 году 45 руб/сут. Расчеты показали, что в 2006 году при наличии около 7 млн больных с данной патологией суммарные затраты достигали 118 млрд. руб/год [28; 29; 144; 145; 211].

Факторы риска и патогенез хронической сердечной недостаточности

К факторам риска ХСН даже при отсутствии дисфункций в миокарде, относят АГ, бессимптомную дисфункцию и гипертрофию левого желудочка, транзиторную ишемию сердечной мышцы, СД, тромбоэмболию легочной артерии, дисфункцию почек, патологии щитовидной железы, респираторные инфекции, злоупотребление алкоголем, возраст, избыточную массу тела, гиподинамию, курение и т.д. Наиболее частой причиной ХСН (78-80% больных) в России является АГ; среди других причин этого заболевания следует назвать также ИБС, ИМ, СД-2, ревматические пороки сердца, дилатационную кардиомиопатию [28; 195]. В основе ХСН лежит дисбаланс между динамической потребностью организма и возможностями насосной функции сердца. Этот дисбаланс проявляется в ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению. Нейрогуморальная теория патогенеза, доминирующая в последние годы, предполагает наличие у больных с ХСН патологических и плохо обратимых повреждений миокарда, а также нарушений локальных и системных вазоконстрикторских и вазодилатирующих

нейрогуморальных механизмов (ренин-ангиотензиновой (РАС), а также тесно-связанной с ней симпато - адреналовой (САС) и альдостероновой систем, а также синтезируемых в миокарде натрийуретических пептидов). Нейрогуморальные расстройства характеризуются ростом активности ангиотензина II и альдостерона, что сопровождается усилением потери калия и магния, повышением риска возникновения аритмий и внезапной смерти [28; 85]. Полагают, что окислительный стресс при ХСН, проявляющийся в резком увеличении продуктов липопероксидации и снижении скорости ферментативной нейтрализации АФК и липопероксидов, также вносит свой вклад в развитие этой патологии [12].

Сопутствующий окислительному стрессу нейрогормональный дисбаланс сопровождается интоксикацией и изменением периферийного кровотока, а также ведет к прогрессирующему снижению массы тела. Полагают, что в основе отмеченных изменений лежит избыточное образование в организме больных с ХСН различных цитокинов, маркеров хронического воспаления, прежде всего фактора некроза опухоли- α [17; 85]. Одним из механизмов развития прогрессирующей потери массы тела (так называемой, сердечной кахексии) у подобных больных является также дисбаланс между истинными потребностями и уровнем поступления и усвоения нутриентов. Нередко эти больные характеризуются стойкой мальабсорбцией. Белково-энергетическая недостаточность при ХСН восполняется за счет собственных белков, прежде всего мышечных (поперечно-полосатой и дыхательной мускулатуры). Снижение мышечной массы в различной степени обнаруживается почти у 90% больных с ХСН [28; 96; 103; 144; 145].

Нарушение обмена *NO* в сосудистой стенке, неэффективность эндотелиального и микробного путей образования *NO*, дефицит его предшественников способствуют несостоятельности нитроксидергических механизмов регуляции тонуса сосудов и прогрессированию ХСН [65; 263; 510]. Определенное значение в развитии ХСН придают дисбалансу в организме натрийуретических пептидов, в результате чего у больных нарушается водно-солевой гомеостаз, развивается АГ и, как следствие, возникает прогрессирующая несостоятельность миокарда [41].

Немедикаментозные подходы к лечению и профилактике хронической сердечной недостаточности

Лечение ХСН является достаточно трудной и многоплановой задачей, предусматривающей предотвращение, устранение симптомов и замедление прогрессирования этого симптомокомплекса, повышение качества жизни больного, улучшение прогноза. Современные принципы реабилитации больных с ХСН включают в себя комплекс мероприятий («мультидисциплинарный подход»): правильно

организованная диета и режим физической активности, психологическая реабилитация, лекарственная терапия, другие медицинские приемы (электрофизиологическое воздействие, трансплантация аутологичных стволовых клеток и т.д.) [228]. При медикаментозном лечении ХСН первичное значение придают специально подобранным лекарственным препаратам (прежде всего, ингибиторы АПФ, блокаторы РАС, САС и альдостероновой системы, диуретики, гликозиды, а также дополнительные и вспомогательные), позволяющим значительно улучшить текущее состояние больных и отдаленный прогноз заболевания [28; 144; 167].

Большая и все увеличивающаяся распространенность ХСН, тяжесть и злокачественность течения данного синдрома, а также значительные экономические затраты на его лечение остро ставят вопрос профилактики ХСН [144]. Поскольку ведущими причинами развития ХСН являются АГ, ИР, ожирение, дислипидопротеидемия и другие заболевания и патологические синдромы, успешная их профилактика и лечение является и наиболее эффективным приемом профилактики ХСН.

В программах замедления риска развития и лечения ХСН важное место занимает диета [5; 228]. Все ранее высказанные в соответствующих главах диетические подходы к профилактике отдельных выше указанных клинических состояний, предшествующих ХСН, следует рассматривать и как основу конструирования пищевого рациона и формирования правильного пищевого поведения лиц, страдающих или склонных к ХСН.

К основным особенностям питания больных с ХСН относят ограничение приема поваренной соли. Эти ограничения тем строже, чем более выражены симптомы болезни и застойные явления (ограничения от менее 1 г при тяжелых формах и до 3 г *NaCl* при менее выраженных состояниях). В обычных ситуациях объем жидкости не должен превышать 2 л в сутки (рекомендуемый максимум приема жидкости до 1.5 л/сутки). Пища должна быть калорийной и полностью обеспечивать энергетические потребности организма (1200-1500 ккал/сутки), легко усваиваемой и сбалансированной по максимально возможному спектру макро- и микронутриентов. Энергетические потребности в основном должны удовлетворяться за счет углеводов и белка (комбинация животных (мясо, рыба) и растительных (бобовые) протеинов). Для восполнения витаминов, минералов и пищевой клетчатки рекомендуется потреблять разумные количества овощей и фруктов (разные виды капусты, картофель, курага и т.д.). Следует исключить из пищевого рациона этих больных острые и жареные блюда, а также продукты, вызывающие вздутие живота [5; 28]. У больных с ХСН отчетливо выявляется склонность к развитию анемии как результат неполноценного питания, мальабсорбции, сердечной кахексии, применения ацетилсалициловой кислоты. Ранняя диагностика и

своевременная коррекция анемии пероральными препаратами железа в комплексе с витаминами (С, В₁₂, фолиевая кислота) приводит к заметному улучшению функции сердца и улучшению состояния больных с ХСН [252]. Для улучшения микроциркуляции рекомендуется в пищевой рацион включать биофлавоноид дигидрокверцетин, получаемый из древесины даурской и сибирской лиственницы. Этот биофлавоноид обладает капилляропротекторной и антиоксидантной активностью, стимулирует тканевой кровоток, стабилизирует барьерную функцию микрососудов, снижает проницаемость стенок капилляров, улучшает показатели внутрисердечной гемодинамики, газового состава крови и тканей, способствует снижению застойных явлений в микроциркуляторном русле [255].

Питательные смеси рекомендуется назначать в объеме, обеспечивающем 25% суточной потребности в энергии (СПЭ). СПЭ рассчитывается в зависимости от значения ИМТ. При ИМТ менее 19 кг/м² СПЭ = ИПЭ+30%; при ИМТ менее 30 кг/м² СПЭ=ИПЭ; при ИМТ более 30 кг/м² СПЭ= ИПЭ-30%. При конструировании пищевого рациона в него включают те нутриенты, которые позволяют снижать риск и развитие таких осложнений у больных с ХСН, как ожирение, избыточный вес, кахексия хроническое воспаление. У больных с ХСН, вызванной алкогольной кардиомиопатией, необходим полный запрет на употребление алкоголя. У пациентов с ишемическим происхождением ХСН потребление до 20 мл этанола в сутки может способствовать улучшению прогноза [5; 144; 145]. Применение пациентами с ХСН сбалансированных по уровню содержания белков, жиров и углеводов смесей для энтерального питания обычно приводит к улучшению усвоения нутриентов, повышению функциональной активности тонкой кишки, к улучшению клинического течения болезни. Присутствие в некоторых сбалансированных смесях противовоспалительного цитокина *TGF-β₂* ингибирует синтез γ-интерферона, который через систему генов класса II комплекса гистосовместимости запускает синтез провоспалительных цитокинов. Таким образом, использование подобных смесей можно рассматривать как один из способов немедикаментозной коррекции системного воспаления у больных с тяжелой ХСН [16]. В качестве источников аминокислот (в том числе орнитина и аргинина как предшественников оксида азота [294], таурина [202]) используют смеси на основе пептидов с длиной цепи до 40 аминокислот, в качестве жирового компонента - среднецепочечные триглицериды, углеводов - мальтодекстрин для поддержания невысокой осмолярности продукта. При выраженной декомпенсации ХСН с признаками выраженного венозного застоя, отсутствием аппетита и с учетом наличия у больных синдрома мальабсорбции оптимальными являются олигомерные сбалансированные, химически точные питательные смеси на основе гидролизированных

белков, жиров и углеводов в виде монои олигомерных пептидов, аминокислот, низкомолекулярных жиров (среднецепочечные триглицериды) и углеводов (мальтодекстрин). В дальнейшем, с улучшением состояния больного, рекомендуется переходить на ежедневный прием энтеральных сбалансированных смесей из цельных белков, жиров и углеводов в соотношениях 1:1:4, обладающих хорошими вкусовыми характеристиками, удобными в употреблении и достаточно эффективных. Для предотвращения развития дистрофии миокарда, тахикардии и аритмии следует вводить в питательные смеси достаточное количество магния [101; 428].

Смеси направленного действия, предназначенные для коррекции метаболических нарушений при ХСН, увеличивают толерантность больных к физическим нагрузкам, уменьшают частоту и время госпитализации, замедляют дальнейшее развитие ХСН. Поэтому некоторые исследователи называют их питательными смесями XXI века [19; 20; 103]. С современных позиций такие смеси можно рассматривать как еще один вид ФПП.

В последние годы много внимания уделяется роли микробиологических нарушений в пищеварительном тракте в развитии синдрома интоксикации при ХСН. Изучение пристеночных кишечных бактерий и микроорганизмов в фекалиях, уровня эндотоксинов и маркеров системного воспаления у 37 больных с различными классами ХСН в сравнении со здоровыми добровольцами выявило повышенное содержание энтеробактерий в биоматериале, взятом от больных людей. Одновременно у них в плазме крови выявлялись и высокие уровни эндотоксина и С-реактивного белка. Эти данные позволили прийти к заключению, что грамотрицательные кишечные бактерии являются источником повышенного содержания в организме больных ХСН эндотоксинов, которые запускают каскад реакций, приводящих к увеличению продукции провоспалительных цитокинов. Токсические эффекты эндотоксина на различные органы и ткани проявляются в виде индукции выраженного системного воспаления, что во многом и обуславливает тяжесть клинического состояния у больных с ХСН. В этой связи становятся обоснованными рекомендации назначать таким больным различные пробиотики и пребиотики, обладающие способностью вызывать коррекцию микробиологических нарушений в пищеварительном тракте и стимулировать выработку цитокинов, нейтрализующих негативные эффекты С-реактивного белка и других маркеров системного воспаления [17; 18]. Необходимость осуществления коррекции микробной экологии пищеварительного тракта больных с ХСН определяется также важной ролью, какую играют представители кишечной микробиоты в поддержании водного и минерального баланса и кардиоваскулярного гомеостаза в целом (аккумуляция воды в микробных клетках; продукция полисахаридов, регулирующих количество и состав осмотических субстанций

в кишечнике; регуляция количества катионов в кишечном содержимом, влияющих на процессы абсорбции воды, и других субстанций, ответственных за гомеостаз жидкости в организме и тонус сосудов на местном и системном уровнях) [228; 241; 242; 450; 510].

Рынок функциональных продуктов питания для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний

В табл. 36 представлен перечень наиболее известных нутриентов и физиологически активных ингредиентов, присутствие которых в адекватных количествах в организме человека, снижает риск ССЗ.

Таблица 36. Некоторые функциональные ингредиенты, снижающие риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [53; 163; 219; 227; 228; 231]

Функциональный ингредиент или продукт	Некоторые механизмы действия
Таурин, фосфолипиды (лецитин), ПНЖК, пищевая клетчатка, хитозан, олигосахариды, пробиотики, биофлавоноиды, фитостанолы, фитоэстрогены (изофлавоны, лигнаны), магний, калий, натрий, кальций, хром, ванадий, медь, йод, цинк, селен, кремний, ниацин, <i>B6</i> , <i>B12</i> , фолиевая кислота, оротовая кислота, метионин, <i>L</i> -карнитин / пантотеновая кислота, таурин, эпигаллокатехингаллат зеленого чая	Гипохолестеримический эффект
<i>L</i> -аргинин, ω - 3 ПНЖК, пищевые волокна, биофлавоноиды, магний, калий, натрий, кальций, фосфор, селен, германий, экстракт чеснока, коэнзим <i>Q10</i> , <i>B6</i> , <i>B12</i> , фолиевая кислота, <i>L</i> -аргинин, <i>L</i> -карнитин/пантотеновая кислота, таурин	Гипотензивный (сосудорасширяющий) эффект
Биофлавоноиды, фитоэстрогены, ω - 3 ПНЖК, лецитин, пищевые волокна, витамины <i>C</i> , <i>E</i> , <i>B6</i> , <i>B12</i> , фолиевая кислота, фитоэстрогены, магний, <i>L</i> -аргинин, <i>L</i> -карнитин / пантотеновая кислота, эпигаллокатехингаллат зеленого чая	Антитромботический эффект
Пробиотики, пребиотики	Регуляция водно-солевого, жирового, углеводного, энергетического обменов, кардиоваскулярного гомеостаза, других физиологических функций и метаболических реакций

Согласно данным в 2000 г мировой рынок ФПП, предназначенных для снижения риска ССЗ, составлял 3,5 млрд. \$ США; в 2005 году, как полагают, он достигнет 4,7 млрд. \$ США. Наиболее развит рынок подобных продуктов в США (2,6 млрд. \$). Одной из причин быстрого роста рынка продуктов питания для профилактики ССЗ в этой стране обусловлен тем, что в США с 1972 г функционирует комплексная национальная образовательная Программа по контролю за гипертонией, с 1985 года - Программа, в которой вся тяжесть борьбы с ССЗ перенесена на атеросклероз, как главную причину

основных ССЗ. В США государственная организация (*USDA Food and Drug Administration - FDA*) одобрила и рекомендовала специальные группы пищевых ингредиентов и продуктов, потребление которых позволяет уменьшить риск ССЗ (протеины сои, цельные зерна, овес, фитостеролы и другие). До настоящего времени преобладающим типом продуктов для снижения риска ССЗ в США являются продукты со сниженным содержанием ХС. Наряду с этим, растет число ФПП, обогащенных ω - 3 ЖК [369]. Европейский рынок продуктов питания, направленных на снижение уровня ССЗ в 2000 г составлял 585 млн USA \$ [282]. Благодаря реализации указанных выше и схожих по направленности программ и широкой пропаганде здорового питания для профилактики ССЗ, удалось существенно изменить пищевые пристрастия населения, снизить уровни АД у больных ГБ, значительно понизить число лиц с высоким уровнем ХС крови [13; 369]. Схожие программы к настоящему времени приняты и в ряде европейских стран (в частности, в Финляндии). В Австралии основной упор в последнее время делается на обогащение продуктов питания фитостеролами и потреблении куриных яиц, обогащенных ω - 3 ЖК. В Японии помимо вышеуказанных продуктов и функциональных ингредиентов с целью профилактики ССЗ широко используют растворимые пищевые волокна, хитозан и полифенолы. Расширяется выпуск продуктов, содержащих одновременно соевые белки, антиоксидантные витамины и бетаин. Во Франции широкое распространение с целью профилактики ССЗ имеют молочные продукты со сниженным содержанием ХС и обогащенные пробиотиками, пребиотиками, пищевыми волокнами, белком, магнием, ω - 3 ЖК [369; 534; 535; 545]. В РФ в программах профилактики и лечения ССЗ все более часто включают ФПП и БАД, содержащие также разнообразные пробиотические бактерии и их комплексы [60; 200].

Глава 9. Метаболический синдром и функциональное питание.

Термины, определение и диагностические критерии

В 1922 году российский клиницист Г.Ф.Ланг впервые обратил внимание на взаимосвязь АГ с ожирением, подагрой и нарушением углеводного обмена. Год спустя в Швеции появилась публикация [402], в которой была отмечена связь АГ с гипергликемией и подагрой. Три года спустя А.Л. Мясников и Д.М. Гротель указали, что у больных с сочетанием ожирения, АГ, гиперурикемии часто имеет место и ГХС. На возможную причинно-следственную связь избыточного отложения жира в области живота и риска некоторых ССЗ в 1947 году указал французский исследователь J.Vagu. Наличие взаимосвязи ГБ с ожирением, ГХС и нарушениями белкового обмена отмечал в 1948 г Е.М. Тареев в своей монографии «Гипертоническая болезнь». В 1984 году В.Larsson выявил высокую корреляцию отложения жировой ткани в области живота с риском развития ДЛП, СД и ССЗ. На протяжении последующих лет в литературе неоднократно появлялись публикации, подтверждающие частое сочетание ССЗ с ГХС, абдоминальным типом ожирения, гипергликемией, гиперурикемией. Взаимосвязанные метаболические нарушения, обнаруживаемые у больных с ССЗ, в научной литературе в 60-80 годах прошлого столетия проходили под различными названиями («полиметаболический синдром», «метаболический трисиндром», «синдром избытка» и другие) (таблица 37).

В последние годы все больше говорят не об изолированном ожирении, а о МС, который помимо избыточного веса включает нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, АГ, атеросклероз и СД. В 1988 году Г. Ривен [475; 476] на основании данных литературы и собственных исследований предложил сочетание повышенного содержания глюкозы в крови, ИР, ГИ, ДЛП, ГТГ, АГ обозначать термином «метаболический синдром X».

Таблица 37. Эволюция представлений о метаболическом синдроме [32; 38; 69;86; 141; 218; 121; 206; 476; 563].

Год	Автор (ы) и суть предложения
1922	Г.Ф. Ланг. Первый обратил внимание на взаимосвязь артериальной гипертонии с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой
1923	Е. Kylin. Первый описал взаимосвязь артериальной гипертонии, гипергликемии и подагры
1930	М.П. Кончаловский. Предложил сочетание у больного избыточной массы тела, некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы, подагры и бронхиальной астмы обозначать термином «артритическая конституция (диатез)»
1947	J.Vagu. Обратил внимание на связь избыточного отложения жира в области живота с риском развитием некоторых сердечно-сосудистых

	заболеваний
1964	Н. Mehnert. Предложил термин «синдром благополучного состояния»
1965	P. Avogaro, G. Crepaldi. Ввели термин «полиметаболический синдром»
1966	J. Camus. Предложил термин «трисиндром (сахарный диабет, гипертриглицеридемия, подагра)»
1968	Н. Mehnert. Предложил термин «синдром избытка»
1980	M. Henefeld & W. Leonhardt. Предложили термин «метаболический синдром»
1984	V. Larsson. Отметил высокую корреляцию отложения жировой ткани в области живота с риском развития дислипидемии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний.
1988	G. M. Reaven. Предложил термин «метаболический синдром X» для обозначения сочетания инсулинрезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, гипертриглицеридемии и артериального давления
1989	N. M. Kaplan. Предложил сочетание абдоминального ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, артериального давления и гипертриглицеридемии называть «смертельным квартетом»
1991	R. DeFronzo, E. Ferrannini. Предложили термин «Синдром инсулинорезистентности»
1991	P. Bjurntorp. Ввел термин «Гормональный метаболический синдром»
1992	S. V. Haffner. Описал механизмы, лежащие в основе «Синдрома инсулинорезистентности»
1993	L. Resnick. Предложил термин «генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь»
1997	M. Hanefeld. Предложил термин «Метаболический сосудистый синдром»
1997	C. Spencer. Впервые выдвинул концепцию «Менопаузального метаболического синдрома» как комплекса факторов риска изменения чувствительности к инсулину, абдоминального распределения жировой ткани и сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит дефицит эстрогенов
1998	Э. Г. Волкова. Предложила термин «метаболическая петля»
2000	R. Dickey. Американская Ассоциация клинических эндокринологов предложила название «дисметаболический синдром X» и присвоила этому симптомокомплексу шифр 277.7 по МКБ-9
2001	Национальный институт Здоровья США включил неалкогольную жировую болезнь печени в качестве критерия метаболического синдрома
2006	В. Б. Гриневич, Е. И. Екаченко. Предложили рассматривать МС как патологию желудочно-кишечного тракта

До настоящее время нет всеми признаваемого определения термина МС, хотя предложено более 20 различных его названий [206]. В публикациях, связанных с этим симптомокомплексом, многие авторы вкладывают в понятие МС разнородные критерии, которые зачастую отражают лишь их субъективное мнение и профессиональные пристрастия о патофизиологических механизмах его возникновения и клинических проявлениях. Согласно определению [217; 445] «МС представляет собой комплекс

патогенетических взаимосвязанных метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включающих АГ, ИР, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение и атерогенную дислипидемию». Некоторые специалисты [38; 49; 174; 296] под термином МС предлагают понимать совокупность взаимосвязанных метаболических факторов риска развития избирательной тканевой ИР, вегетативного дисбаланса, системного воспаления (повышение уровня цитокинов/молекул адипоцитарного происхождения) и дисфункции сосудистого эндотелия, приводящих к СД - 2, сердечно-сосудистым и другим заболеваниям. При этом абдоминальное ожирение, при котором, наряду с увеличением подкожно-жировой клетчатки, обнаруживается и ожирение внутренних органов (висцеральное ожирение), рассматривают лишь в качестве ведущей причины МС, поскольку не всегда ИР сочетается с избыточной массой тела [473; 475].

В канун и в начале нового тысячелетия четыре международные организации (*WHO* 1999; Европейская группа по изучению Инсулинорезистентности - *EGIP* 1999; Национальная образовательная Программа по холестерину США - *ATPIII* 2001; Американская Ассоциация клинических эндокринологов - *AACE* 2003) попытались глобализировать понятие МС. Экспертные группы *WHO* 1999 и *EGIP* 1999 предложили в качестве ведущего признака МС признать ИР, с которой сочетаются два или более дополнительных клинических показателя (ожирение, ДЛП, АГ, микроальбуминурия, повышенный уровень глюкозы в плазме крови). В определениях МС, предложенных экспертами *ATP III* 2001 и *AACE* 2003, ИР выведена из перечня факторов, характеризующих данный симптомокомплекс. Во всех определениях МС, указанных выше, имеются заметные различия в количественных характеристиках показателей, на которых базируется диагностика этого синдрома, а также в методах их оценки [563].

В соответствии с международными рекомендациями *ATPIII* 2001 [333] диагноз МС устанавливают при выявлении трех и более критериев:

1. Окружность талии у взрослых женщин более 88 см, у мужчин - более 102 см
2. Холестерин ЛПВП ниже 1.0 ммоль / л (40 мг/дл) и ниже 1,2 ммоль / л (50 мг/дл) соответственно у мужчин и женщин
3. Сывороточные триглицериды менее 1.7 ммоль/л (150 мг/дл)
4. Артериальное давление более 130/85 мм рт ст
5. Глюкоза в плазме крови натощак более 6.1 ммоль/л (110 мг/дл)

В 2005 г Международная Диабетическая Федерация (*IDF*) предложила собственное определение МС, которое вскоре с некоторыми изменениями получила глобальное признание, поскольку предлагаемые критерии и методы их оценки упростили выявление лиц с повышенным риском ССЗ и СД - 2. Консультативная группа *IDF* предложила

признать абдоминальное ожирение в качестве ведущего показателя МС; риск ССЗ и других заболеваний, ассоциированных с МС, был связан с размерами окружности талии обследуемых (табл. 38) [563].

Таблица 38. Критерии Метаболического Синдрома, рекомендуемые Международной Диабетической Федерацией.

Абдоминальное (центральное) ожирение: (окружность талии: мужчины - больше или равное 94 см, женщины - больше или равное 80 см (европеоидная раса); мужчины - больше или равное 90 см, женщины - больше или равное 80 см (азиаты); мужчины - больше или равное 85 см, женщины – больше или равное 90 см (японцы)*)

Плюс минимум любых два из представленных ниже дополнительных признаков:

Повышенный уровень триглицеридов:

Больше или равное 150 мг/дл (1.7 ммоль/л)

Или специфическое лечение этого нарушения липидов

Сниженный уровень липопротеидов высокой плотности (Холестерин ЛПВП):

Меньше 40 мг/дл (1.03 ммоль/л) - мужчины

Меньше 50 мг/дл (1.29 ммоль/л) – женщины

Или специфическое лечение этого нарушения липидов

Повышенное кровяное давление:

Систолическое - больше или равное 130 мм рт. ст.

или диастолическое – больше или равное 85 мм рт. ст.

или антигипертензивная терапия

Ускоренное повышение содержания глюкозы в плазме крови

Содержание глюкозы в плазме крови после нагрузочной пробы – больше или равное 100 мг/дл (5.6 ммоль/л) или ранее выявленный СД 2 типа

* если величина ИМТ больше 30 кг/м² исследование окружности талии можно не проводить

В апреле 2005 г на Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине и на 75-м Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу в Праге критерии постановки диагноза МС, предложенные *IDF*, были вновь рассмотрены, ужесточены и в окончательном варианте выглядят следующим образом:

1. Окружность талии у взрослых женщин более 80 см, у мужчин – более 94 см
2. Холестерин ЛПВП менее 0.9 ммоль/л и 1,1 ммоль/л соответственно у мужчин и женщин
3. Сывороточные ТГ менее 1.7 ммоль/л

4. АД более 130/85 мм рт ст

5. Глюкоза в плазме крови более 5.6 ммоль/л

Ожирение по абдоминальному типу было окончательно признано в качестве ведущего критерия при постановке диагноза МС у мужчин независимо от возраста. У женщин в качестве пускового механизма формирования МС рекомендовано большее значение придавать менопаузе и СД. Менопаузу предлагается рассматривать как естественную модель ИР и эндотелиальной дисфункции [135]. Эпидемиологические исследования и клинические наблюдения за состоянием здоровья женщин в постменопаузе позволили С. Spencer в 1997 году выделить менопаузальный МС в качестве самостоятельной разновидности общего МС [225; 563]. Изучение метаболических нарушений и клинических проявлений, возникающих у женщин после менопаузы, дало основание к предложению выделить менопаузальный МС в качестве отдельной назологической формы [135; 184].

Имеются указания, что неалкогольная жировая болезнь печени также является одним из главных критериев МС. Клиническими проявлениями этого заболевания печени являются неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, в формировании и прогрессировании которых ведущее патогенетическое значение принадлежит нарушению углеводного обмена. Изменения микробной экологии, проявляющиеся в виде, например, синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, рассматриваются как основная причина стимуляции в организме перекисного окисления липидов и последующего формирования нарушений углеводного обмена [179; 180]. Недавно появились сообщения [57; 58; 200; 201], предлагающие рассматривать МС как патологию желудочно-кишечного тракта, поскольку коррекция у лиц с этим синдромом клинических проявлений и микробиологических нарушений в кишечном тракте сопровождается нормализацией углеводного и жирового обменов и снижением ИР тканей.

При обнаружении хотя бы одного из представленных выше критериев МС рекомендуется ставить пероральный тест на толерантность к глюкозе, а также, при возможности, определять уровень инсулина с целью объективного подтверждения и оценки степени выраженности гиперинсулинизма и ИР.

В России с 2003 г в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов для диагностики МС пока используются критерии АТР III [206].

Эпидемиология и последствия метаболического синдрома

Будучи типичным представителем, так называемых «болезней цивилизации», МС в настоящее время рассматривают как один из самых распространенных патологических синдромов в клинической практике. Частота встречаемости МС в человеческой

популяции у лиц старше 30 лет к настоящему времени достигает в среднем 10-20%. В соответствии с критериями ВОЗ 18,6 % мужчин в возрасте до 40 лет и 44,4% - в возрасте 40-55 лет имеют проявления МС. Среди женщин в тех же возрастных группах МС встречался соответственно в 7,3% и 20,8% случаев. С возрастом распространенность МС увеличивается: у 43% лиц старше 60 лет выявляются те или иные проявления данного симптомокомплекса (атеросклероз, ГБ ожирение, СД-2, постклематерический МС и другие). В 2001 году этот синдром отмечался у 50 млн. жителей США (23,7% взрослого населения; 24% мужчин и 23,4% женщин). По данным 2005 года встречаемость этого синдрома среди взрослого населения Западной Европы достигала 15-25%, в Индии - до 13%, в Иране - до 30%; при этом наличие МС повышает риск развития ИМ на 26%, МИ-на 69%. В России он диагностируется у 23-35% взрослого населения. [38; 76; 121; 137; 190; 86; 142 171; 297; 338; 432].

Частота встречаемости МС тесно ассоциирует с этнической принадлежностью. Например, в США данный симптомокомплекс преимущественно выявляется у коренных жителей этой страны, а также американцев африканского и мексиканского происхождения [563]. Накоплены данные, что на развитие МС существенно влияние оказывает пол, что связывают с генетическими различиями между мужчинами и женщинами. В среднем возрасте данный синдром чаще отмечается у мужчин; у женщин его частота возрастает в менопаузе. Все больше появляется информации о разнообразных клинических проявлениях, связанных с менопаузальным МС [176]. При этом у женщин старших возрастных групп на фоне неблагоприятных метаболических нарушений липидного и углеводного обменов происходит снижение уровня эстрогенов и рост уровня андрогенов, что способствует увеличению массы тела, ГЛП, АГ и СД-2. У женщин детородного возраста во время беременности МС нередко приводит к потере плода, гестозу, тромбозам и тромбоэмболии.

Перечень клинических проявлений, которые связывают с МС, с каждым годом увеличивается, и в настоящее время включает в себя абдоминально-висцеральное ожирение, ИР, ГИ, ДЛП, АГ, гиперурикемию, микроальбинурию, повышение уровня свободных ЖК, гиперандрогению у женщин, стеатоз печени, синдром абструктивных апноэ во сне, синдром раздражения тонкой кишки, повышенный провоспалительный статус, оксидативный стресс, гиперкоагуляцию, повышение содержания фибриногена в крови, варикозное расширение вен, желче- и мочекаменную болезни, бесплодие и другие [38; 57; 121; 171; 175; 180; 200; 222].

Факторы риска и этиопатогенез метаболического синдрома

В настоящее время не существует единого мнения этиопатогенеза МС. В процессе возникновения и развития этого симптомокомплекса затрагиваются множество взаимодействующих органов и систем. Знания различных уровней (органного, клеточного, молекулярного) развития этого состояния позволяет не только понять патофизиологию данного синдрома, но и сознательно разрабатывать и улучшать подходы к его профилактике и лечению.

Длительное время обсуждается вопрос, что первично запускает процессы, ведущие к возникновению МС: ИР или абдоминальное ожирение [415]. По мнению большинства российских исследователей ключевым механизмом его возникновения является ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, в основе которых лежит сочетание врожденного (наследственного) и приобретенного компонентов [98; 137; 218]. Описано более 50 мутаций в гене, локализованном на 19 хромосоме, который кодирует синтез инсулиновых рецепторов. По мнению специалистов *IDF* ведущей причиной МС является абдоминальное ожирение [563]. Предполагается, что оба фактора (ожирение и ИР) способны самостоятельно запускать процесс формирования МС [76; 121]. По мнению [218] эссенциальная АГ может самостоятельно выступать в качестве первичного звена в патогенезе МС. Выявлены множество генов (гены белков семейства ИРС, ген PI-3-киназы, ген ФНО- α , ген *PPAR- γ* , ген АПФ, гены белков-транспортеров глюкозы; ген фибриногена, ген метилентетрагидрофолатредуктазы и др.), мутации в которых могут влиять на процессы, связанные с ИР, ожирением, гипергомоцистеинемией, ДЛП, эндотелиопатией и другими факторами риска МС [38; 98; 121; 218].

Этиологической основой возникновения и развития МС некоторые исследователи [472; 473] видят в неблагоприятной для здоровья эволюции пищевого рациона и поведения современного человека (низкая физическая активность, курение, избыточное потребление алкоголя, потребление продуктов питания повышенного калоража с избыточным содержанием рафинированных углеводов и т.д.). В результате этой эволюции, как полагают, и произошла селекция индивидуумов с генотипом, склонным к развитию ожирения и ИР. У лиц с подобной наследственно-конституционной предрасположенностью при длительном неправильном образе жизни происходит прогрессирующее нарушение нормальной продукции сигнальных молекул, регулирующих чувствительность рецепторов клеток к инсулину, а также самих рецепторов, что, в конечном счете, приводит к ИР из-за снижения чувствительности клеток различных тканей к инсулину. В этиопатогенезе МС и заболеваний, ассоциированных с ним, может участвовать пока точно не идентифицированный фактор "Z", который, взаимодействуя с

инсулинчувствительными тканями, эндотелием, системой, регулирующей АД и обмен липидов, приводит к ИР [137].

Важным условием возникновения и прогрессирования МС является пожилой возраст человека, поскольку именно в это время происходит ускоренная замена мышечной массы на жировую ткань, что ведет к усилению ИР. Одновременно по мере старения возникают специфические дефекты в окислении ЖК в мышечной ткани, что также увеличивает негативные эффекты, обусловленные ИР. У пожилых людей с увеличением возраста в мышечной ткани нарушается нормальный процесс окисления ЖК, что еще более усугубляет ИР [124]. Низкий уровень тестостерона у этой группы людей также способствует развитию ИР, висцеральному ожирению, ДЛП и другим изменениям в организме, характеризующих МС [393; 403].

При ИР и ГИ пищевые углеводы и жиры, которые в печени в процессе глюконеогенеза должны превращаться в глюкозу, не усваиваются клетками печени. Одним из первичных морфологических проявлений нарушения глюконеогенеза является избыточное отложение жира в гепатоцитах, в последующем сопровождающееся также повышенным депонированием жира в жировой ткани, что приводит к ожирению, преимущественно абдоминального типа. Эта ткань в отличие от подкожной жировой ткани богаче кровоснабжается и иннервируется. В ней больше β_3 -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов. С другой стороны, она содержит меньше инсулиновых и β_2 -адренорецепторов. Адипоциты висцеральной жировой ткани проявляют высокую чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкую - к антилиполитическому действию инсулина. Висцеральная жировая ткань - метаболически очень активный эндокринный орган, продуцирующий эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей - α (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор *B*, лептин, ретинол-связывающий протеин 4 (*RBP4*) и другие адипокинины. В адипоцитах жировой ткани при абдоминальном ожирении нарушается количество, спектр и соотношение синтезируемых разнообразных биологически активных веществ, участвующих в поддержании углеводного и липидного гомеостаза [137; 179; 218; 486]. Так, повышенная продукция фактора ФНО - α , воздействующего на инсулиновый рецептор и белковые переносчики глюкозы, усиливает ИР и стимулирует продукцию лептина. Лептин, регулирующий пищевое поведение через гипоталамус и симпатическую нервную систему, усиливает термогенез в адипоцитах, подавляет синтез инсулина и транспорт глюкозы в клетки. При абдоминальном ожирении также усиленно синтезируются свободные ЖК, инсулиноподобный фактор роста,

ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены, другие медиаторы и гормоноподобные факторы, которые напрямую или путем модификации функций печени и других органов и тканей, с одной стороны, повышают возможность развития АГ, а с другой, предрасполагают возникновению атерогенной ДЛП. ИР также сопровождается дисфункциями эндотелия, в результате которых нарушается трансэпителиальный перенос инсулина. При МС отмечается гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности крови, в развитии которых определенное значение имеет повышение синтеза активированными моноцитами и гладкомышечными клетками интерлейкина-6 и усиление высвобождения тромбоцитами тромбоксана *A2* и тромбоцитарного фактора роста. В условиях МС отмечается гиперпродукция медиаторов воспаления (комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простациклина, ФНО - α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, гистамина, клеточных адгезивных молекул). Повышенное образование при МС токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов также вносит свой вклад в синдром системного воспаления [38; 76; 121; 124; 179; 218; 226; 472; 474]. Вазоконстрикция, связанная с ГИ и ИР, увеличивает сердечный выброс, частоту сердечных сокращений, повышает продукцию эндотелина, тромбоксана, снижает образование *NO* и простациклина, приводит к блокаде трансмембранных ионообменных механизмов, задержке выведения почками натрия, гиперволемии, повышенной пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и, в конечном счете, к АГ и ГБ. ГИ истощает бета-клетки (островки Лангерганса) поджелудочной железы, в которых осуществляется синтез инсулина. При отсутствии соответствующего лечения развивается гипертрофия клеток сердечной мышцы, возникает «гипертоническое сердце», а в последующем ХСН [38; 79; 122; 124; 217; 218; 290; 336; 355; 472; 474].

Согласно мнению [58] становление МС в хронобиологическом плане можно представить в следующей последовательности: гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, неэрозивный и эрозивный хронический гастрит, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь 12-ти перстной кишки - абдоминальное ожирение, АГ, ИБС, хронический панкреатит, СД - 2.

Поскольку эффективность лечебно-профилактических мероприятий, связанных с МС, во многом зависит от знания и интерпретации новых данных о механизмах его развития, мне хотелось бы изложить собственное видение природы МС и немедикаментозных подходов к коррекции и улучшению углеводного и липидного обменов и гомеостаза организма человека в целом. Соглашаясь с большинством представленных выше положений об этиопатогенезе МС и связанных с ним заболеваний,

полагаю, что некоторые из них в настоящее время требуют определенной детализации и дополнения.

Анализ данных, представленных в главах 3-8 относительно механизма возникновения ожирения, ДЛП атеросклеротической природы, ГБ и СД - 2, позволяет согласиться с большинством исследователей и клиницистов, работающих в этой области, что все эти заболевания и патологические состояния взаимосвязаны и являются следствием прогрессирования МС (который, вероятно, следует в этом случае рассматривать как предболезнь). При этом, переизбыток, малоподвижный образ жизни и даже наследственная предрасположенность, на мой взгляд, не являются прямыми причинами развития МС и связанных с этим симптомокомплексом заболеваний, а являются лишь предрасполагающими факторами риска их возникновения. Первичным, запускающим механизмом возникновения, а в последующем и прогрессирования МС, являются нарушения в тех базовых системах регуляции гомеостаза, которые ответственны за нутритивное обеспечение клеток и тканей человека многочисленными физиологически активными функциональными ингредиентами. Эти нарушения индуцируются хроническим дефицитом в организме современного человека жидкости, многочисленных макро- и микроэлементов, витаминов, гликозидов, пищевых волокон и многих других физиологически активных функциональных ингредиентов, являющихся предшественниками (строительными «кирпичиками») структурных и/или регуляторных соединений (нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и других медиаторов), или кофакторами их метаболической активности. Различные стрессовые воздействия, превышающие по силе и длительности компенсаторные возможности человека, еще в большей степени ускоряют и углубляют этот дефицит. Именно отсутствие в организме человека крайне необходимых ему для нормальной жизнедеятельности необходимых количеств биоусвояемых сотен и тысяч микронутриентов и функционально активных ингредиентов, поступающих с продуктами питания или образующихся эндогенно клетками кишечника (эпителиоцитами) и представителями симбиотической микрофлоры, лежит в основе возникновения и прогрессирования МС.

Основываясь на представленных ранее сведениях об эволюции систем регуляции физиологических функций и метаболизма у живых организмов (глава 1), а также на материалах, изложенных в главах 3-8, я позволю себе постулировать, что просто избыточное питание, малоподвижность и наследственно-конституциональная предрасположенность не являются прямыми причинами возникновения МС. Хронический дефицит питьевой воды, многочисленных микронутриентов пищевого и эндогенного происхождения на фоне постоянных все возрастающих стрессовых воздействий приводит

к разбалансировке базовых систем поддержания гомеостаза, как следствие ускоренного истощения адаптационных резервов многочисленных функциональных ингредиентов. Возникающие в этих условиях метаболические нарушения в энергообеспечении, в процессах синтеза и распада макро- и микромолекул, сбои в работе иммунной, гуморальной и нервной системах индуцируют изменения деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и других физиологических систем организма. Развивается метаболический дисбаланс (нарастание массы тела, снижение чувствительности к инсулину, ГИ, гиперволемиа, увеличение объема циркулирующей крови, сужение периферийных сосудов, повышение АД, ДЛП и другие проявления), который и следует, по нашему мнению, обозначать термином МС. При сохранении условий и действующих факторов, индуцирующих возникновение данного симптомокомплекса, функциональные нарушения в отсутствии лечения постепенно переходят в длительные, необратимые изменения в органах и тканях. Клинически это проявляется ожирением, СД-2, ГБ, атеросклерозом, а, в конечном счете, приводит к ИБС, ИМ, МИ, ХСН и другим осложнениям, приводящим к преждевременной смерти и инвалидности. Именно в этом мы видим первичную роль нутритивных предикторов в механизме возникновения МС.

Таким образом, возникновению МС предрасполагают следующие факторы или их комплекс (табл. 39).

Таблица 39. Ведущие факторы риска метаболического синдрома

- наследственная предрасположенность, включая возраст, пол и национальная принадлежность;
- стрессовые воздействия, повышающие потребности организма в физиологически активных функциональных ингредиентах и ускоренно истощающие его адаптивные резервы;
- исходный недостаточный уровень адаптационных резервов, как результат дефицита функциональных ингредиентов в пищевых рационах матери и ребенка;
- профессия человека и экологический паспорт региона проживания;
- хроническая несбалансированность рациона питания по макро- и микронутриентам, включая дефицит питьевой воды;
- несоблюдение режима питания;
- микробиологические нарушения в желудочно-кишечном тракте человека;
- гиподинамия;
- вредные привычки (повышенное потребление алкоголя; курение и потребление других наркотических средств);

-загрязнение окружающей среды;

Наследственно-конституционная предрасположенность МС в настоящее время не вызывает сомнения. На это указывает обнаружение в 19 хромосоме человека гена, детерминирующего синтез в различных клетках рецепторов к инсулину, а также выявление более 50 мутаций этого гена. Установлены и другие гены, мутации в которых в той или иной степени связаны с развитием ИР [98]. Достаточно хорошо изучены средовые, социальные и поведенческие факторы риска МС (гиподинамия, курение, повышенное потребление алкоголя, загрязнение окружающей среды токсическими компонентами природного и антропогенного происхождения и др.). Не вызывает сомнения, что оптимизация образа и условий жизни современного человека существенно снизит риск возникновения многих «болезней цивилизации», включая и те, которые ассоциированы с МС. Согласно данным ВОЗ, свыше 90% случаев СД - 2 может быть предотвращено лишь изменением образа жизни [399].

Неотъемлимыми признаками образа жизни современного человека в экономически развитых странах являются растущая малоподвижность, повышенное увлечение лекарственными средствами, распространенность вредных привычек, а также постоянное воздействие неблагоприятных факторов физической, химической, биологической и социально-психологической природы. В результате стрессовых воздействий, интенсивность и длительность действия которых превышает компенсаторные возможности системы биоантиоксидантов эндогенной и экзогенной природы, в организме накапливается избыток АФК и других свободных радикалов, которые инициируют повреждения в структуре и функциях хромосомных и митохондриальных генов, клеточных мембран, белков и ферментных комплексов. В условиях окислительного стресса происходит усиленное окисление ЛПНП, повреждение эндотелия сосудов, внеклеточное отложение ХС. Одновременно развивается ГИ как следствие снижения чувствительности клеток мышечной, жировой, печеночных тканей к инсулину. Окислительный стресс, нередко выявляемый при МС, характеризуется процессами автоокисления глюкозы, накоплением альдегидных продуктов (глиоксаль, метилглиоксаль), декомпенсацией углеводного обмена. На этом фоне создаются предпосылки развития СД-2, усиливается дисфункция эндотелия, происходит потеря эластичности стенок сосудов, нарушение микроциркуляции, что способствует формированию атеросклеротических сосудистых нарушений [12; 201].

Различные стрессовые агенты также замедляют становление нормальной микрофлоры у детей младшего возраста, нарушают физиологическую возрастную сукцессию количественного и качественного состава кишечной микрофлоры, индуцируют

микроэкологические нарушения в микробиоте пищеварительного тракта взрослых людей. Согласно данным российских исследователей более 90% взрослого населения РФ в настоящее время имеют дисбиотические нарушения различной степени выраженности. Эти изменения вносят все возрастающий вклад и в нарушения симбиотических взаимоотношений прокариотических и эукариотических клеток в экологической системе «хозяин и его микрофлора». Малообсуждаемым в научной литературе, но, несомненно важным фактором, негативно действующим на симбиотические взаимоотношения микробных и эукариотических клеток, может быть длительная (на протяжении нескольких поколений) вакцинация человеческой популяции разнообразными живыми вирусами и бактериями (против оспы, кори, полимиелита и т.д.). С учетом последних данных о сложных трансгеномных взаимоотношениях эукариотических клеток с вирусами и бактериями [503], следует ожидать открытие новых механизмов возникновения и феноменологического проявления многих современных заболеваний, в том числе МС и связанных с ним заболеваний.

Снижение физической активности - важный, но не основной фактор риска нарушения углеводного, липидного обмена и энергетического метаболизма в целом. Более важной причиной снижения физиологических резервов и адаптационного потенциала современного человека являются различные диетические нарушения, отмечаемые в последние десятилетия (табл. 40).

Таблица 40. Диетические факторы, наиболее существенно влияющие на риск МС и связанных с ним заболеваний

- хронический дефицит поступления в организм качественной питьевой воды
- избыточное поступление рафинированных легкоусвояемых углеводов, продуктов питания с высоким гликемическим индексом, повышенных количеств алкоголя,
- повышенное потребление с пищей насыщенных и ненасыщенных жирных кислот животного происхождения с длиной цепи менее 18 атомов углерода и наличием трансконфигурации в ненасыщенных связях
- дефицит поступления ненасыщенных жирных кислот, несбалансированность диеты по продуктам питания с высоким гликемическим индексом ω -3 и ω -6 жирным кислотам
- дефицит в пищевом рационе пищевых волокон
- недостаточное содержание в продуктах питания пищевых ингредиентов с липотропным действием (карнитин, метионин, холин, лецитин, хитозан, лактоферрин и другие)
- дефицит и несбалансированность поступления в организм макро- и микроэлементов, прежде всего *Na, K, Ca, Mg, Se, Zn, Cr, Cu, J*

- дефицит и несбалансированность поступления в организм витаминов, прежде всего, витаминов группы *B* (фолиевая кислота, *B6*, *B12*), *E*, *A* и *C*, бетаина (окисленная форма холина)
- недостаточность поступления с пищей стеролов и станолов
- дефицит в современных продуктах питания антиоксидантов, прежде всего, различных представителей биофлавоноидов
- дефицит поступления физиологически активных белков, пептидов и аминокислот
- дефицит в пищевом рационе молочнокислых бактерий и пребиотических субстанций, в том числе растворимых (β -глюканов, пектинов, галактоолигосахаридов, фрукто- и соевых олигосахаридов и других).

Поскольку здоровье взрослого человека во многом определяется условиями протекания беременности, диетические нарушения матери могут «программировать» уже в организме плода многие будущие заболевания, связанные с метаболическими нарушениями (включая МС). Установлена отчетливая связь несбалансированного питания матери с недостаточным весом ребенка при рождении, увеличением размеров и массы плаценты, толерантностью клеток к глюкозе, нарушением коагуляции и смертью от ССЗ в старшем возрасте. Если в период внутриутробного роста плод испытывает нехватку питательных веществ, факторов роста, инсулина, его ткани развиваются медленнее, нарушается пропорциональность роста. Это создает предпосылки к нарушению в постнатальный период АД, метаболизма ХС, возникновению толерантности к глюкозе, а в последующем к развитию МС и связанных с ним ССЗ в старшем возрасте. Особенно отчетливо взаимосвязь между низким весом при рождении и развитием МС выявляется у лиц женского пола. Взрослые люди, находившиеся в период новорожденности на искусственном вскармливании, чаще умирают от ССЗ по сравнению с теми, кто в раннем детстве получали материнское молоко в полном объеме [40; 276; 277; 340; 391]. Имеются указания [169; 170], что ω - 3 ПНЖК (ДГК), входящая в фосфолипиды и участвующая в регуляции АД, включается в синаптические мембраны клеток человека уже в перинатальном периоде. Дефицит ДГК в рационе беременной женщины может приводить к дефициту этой кислоты у плода, а затем и у взрослых, предрасполагая последних к развитию ГБ. Это положение получило подтверждение и в экспериментальных условиях. У потомства белых крыс, пищевой рацион которых был дефицитен по ω -3, уровень АД был достоверно выше по сравнению с потомством матерей, получавших пищу, обогащенную этими ЖК. Частота возникновения ССЗ у взрослых связана не только с низким, но и большим весом при рождении. Нутритивный дисбаланс у плода (как результат несбалансированного питания матери) нередко сохраняется в постнатальном,

детском и подростковом периодах жизни. Это приводит к резкому снижению формирования адаптивных резервов и может стать существенным фактором риска раннего МС. Таким образом, небалансированность питания беременных, новорожденных и детей следует рассматривать как важнейший, а возможно и определяющий, фактор риска МС. В дальнейшем МС в зависимости от преобладания тех или иных нутритивных и микробиологических нарушений может проявиться в виде определенных клинико-анатомических синдромов или их комплексов (ИР, избыточный вес, ГХС, АГ). Проявления этих нежелательных «трансгенерационных эффектов» являются следствием неполноценности питания родителей, их бабушек и дедушек.

Диетические подходы профилактики и лечения метаболического синдрома

Разработка и внедрение в жизнь концепции МС позволяет на более ранних стадиях выявлять лиц с повышенным риском СД-2, ожирения, атеросклероза, ГБ и других ассоциируемых с этим симптомокомплексом заболеваний, проводить профилактические мероприятия, предотвращающие, или, по крайней мере, уменьшающие выраженность основных проявлений МС. Чем раньше у каждого человека будут выявлены клинические признаки и объективные показатели, свидетельствующие о риске МС, тем своевременней будут разработаны эффективные индивидуальные программы, предотвращающие дальнейшее развитие метаболических нарушений и последствий единого патофизиологического механизма. Это создает предпосылки увеличить среднюю продолжительность жизни, заметно снизить смертность и уровень инвалидности в популяции современного человека.

Выдающийся русский физиолог И. П. Павлов при вручении ему в 1904 году Нобелевской премии писал, что «над всеми явлениями человеческой жизни господствует забота о хлебе насущном. Она представляет собой ту древнейшую связь, соединяет все живые существа, в том числе и человека, со всей остальной окружающей их природой». Это выражение И. П. Павлова как нельзя лучше свидетельствует, что пища имеет приоритет над всеми остальными факторами, определяющими здоровье и полноценность жизни человека.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что состояние здоровья в значительной степени определяется питанием [2; 68; 200; 204; 295; 399; 410; 479; 550]. Многочисленные клинические, экспериментальные и эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах мира, убедительно показывают, что фактор питания на 70% определяет уровень здоровья и физического развития современного человека.

В последние годы для снижения риска возникновения и прогрессирования МС предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на

изменение образа жизни человека, снижение массы абдоминально-висцерального жира, ликвидацию ИР, ГИ, ДЛП, достижение оптимального уровня АД и хорошего метаболического контроля. Согласно наиболее распространенным рекомендациям этого можно достигнуть за счет низкокалорийной диеты (низкоуглеводная, низкожировая), увеличения физической активности, отказа от курения и злоупотребления алкоголем, которые при необходимости следует сочетать с фармакотерапией. Нормализация хотя бы одного из метаболических нарушений, ведущих к МС, позволяет добиваться заметного улучшения и в других звеньях его патогенеза [39; 105; 137; 207; 218; 249].

Среди решенных в последние годы фундаментальных проблем науки о здоровье является признание питания и состояния симбионтной микрофлоры как первичных звеньев нормального функционирования всех метаболических и физиологических процессов человека. Несбалансированность питания, включая хронический дефицит потребления питьевой воды, и дисбаланс микробной экологии пищеварительного тракта снижают адаптивные резервы человека и, в условиях постоянно действующих стрессовых воздействий различного происхождения, приводят к разбалансировке энергетического и пластического гомеостаза, базовых и нейроиммуноэндокринных систем его регуляции, и, как следствие, к развитию различных предболезней, включая МС.

Стресс-обусловленный дефицит функциональных ингредиентов, необходимых для синтеза соответствующих нейротрансмиттеров, гормонов, цитокинов, функционирования антиоксидантной системы, нейтрализующих неблагоприятные последствия стрессов - это основной запускающий фактор возникновения и развития МС и ассоциированных с ним патологических синдромов. Исходя из сказанного, становится понятным, почему только фармакологические средства предупреждения или уменьшения клинических проявлений МС (ожирение, АГ, массы тела, ГЛД, ИР и т.д.), нельзя рассматривать как единственный или наиболее оптимальный подход к решению проблемы МС. Следует использовать более универсальные приемы повышения неспецифической резистентности организма и/или комбинировать их с медикаментозными средствами.

В этой связи заслуживают внимания предложения многих диетологов для поддержания и повышения адаптационных резервов человека включать в пищевые рационы, наряду с традиционными продуктами питания, специально подобранные или вновь сконструированные ФПП и БАД, обогащенные физиологическими функциональными ингредиентами, прежде всего, требуемыми для адекватной работы базовых систем поддержания гомеостаза в условиях физических, химических, биологических и социально-психологических стрессов и их комплексов. Организация оптимального питания с учетом возраста, пола, национальной принадлежности каждого

человека, эколого-географического региона его проживания, профессии, условий труда и быта и других факторов, - залог нормальной работы пищеварительной, дыхательной, выделительной и других физиологических систем, образования требуемых объемов нейротрансмиттеров, гормонов, цитокинов и других медиаторов, регулирующих их деятельность.

В табл. 41 изложены некоторые принципы построения сбалансированных пищевых рационов для организованных коллективов и отдельных индивидуумов с целью снижения риска МС и коррекции метаболических нарушений, связанных с этим симптомокомплексом.

Таблица 41. Общие принципы организации питания лиц, склонных или страдающих метаболическим синдромом

- Проведение регулярной аналитической оценки рационов питания на энергетическую ценность и сбалансированность по пищевым ингредиентам
- Максимальное приближение химического состава пищевого рациона к физиологическому эталону для каждой возрастной группы
- Максимально возможная индивидуализация пищевых рационов с учетом пола, функционального состояния организма, вкусовых предпочтений, региональных эколого-гигиенических факторов, особенно геохимических эндемий, профессии
- Организация сбалансированного и адекватного питания всем беременным женщинам и детям в перинатальном возрасте
- Организация правильного питьевого режима, предотвращающего хронический дефицит поступления воды в организм
- Корректировка (при необходимости) химического состава рациона продуктами функционального питания и биологически активными добавками, позволяющими компенсировать дефицит функциональных ингредиентов не менее, чем на 15%
- Ежедневный прием традиционных и функциональных продуктов питания, обеспечивающих поступления в организм необходимых количеств макро- и микроэлементов
- Ежедневное потребление кисломолочных продуктов
- Включение в пищевой рацион пробиотических и пребиотических функциональных продуктов питания, поддерживающих и восстанавливающие микробиоту пищеварительного тракта
- Использование низкокалорийных диет с включением в них продуктов питания с низким гликемическим индексом
- Резкое ограничение приема рафинированных продуктов питания
- Включение в еженедельный рацион продуктов питания, приготовленных с использованием разнообразного пищевого сырья (не менее 100 различных наименований)
- Распределение суточной калорийности пищи (2000 ккал для взрослого человека) между белками, жирами и углеводами в соотношении 15 :30 :55
- Содержание насыщенных жиров в суточном рационе не должно превышать 10% от общей калорийности пищи
- Ежедневное потребление продуктов питания, содержащих оптимальные количества ω -3, ω -6, и ω -9 ненасыщенных жирных кислот
- Ежедневное потребление продуктов питания, содержащих оптимальные количества разнообразных растворимых и нерастворимых пищевых волокон
- Ежедневный прием продуктов питания, содержащих оптимальные количества изопреноидов, витаминов и гликозидов

- Организация правильного режима питания (дробный прием пищи - не менее 4-5 раз в день с равными интервалами по времени)
- Использование оборудования и технологий для производства продуктов питания, максимально гарантирующих сохранность их пищевой и биологической ценности и обеспечивающих их санитарно-эпидемиологическую безопасность
- Широкая информированность населения о принципах и культуре здорового питания; формирование мировоззрения, что правильная организация питания - основа здорового образа жизни

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что количество людей (вне зависимости от пола и возраста), получающих в настоящее время с пищей недостаточное количество разнообразных макро- и микронутриентов, составляет в разных социальных группах от 10% до 60%. Это приводит к развитию уже в раннем возрасте разнообразных расстройств в физиологических функциях и метаболических реакциях организма, возникновению неврологических, гуморальных и иммунологических нарушений, и, как следствие, дисбалансу энергетического обмена, гиперинсулинемии, ИР, повышению АД, ГХС и ожирению, то есть к тем проявлениям, которые обозначают термином МС.

Недостаток или избыток поступления в организм современного человека соответствующих пищевых субстратов, требуемых для синтеза энергии или являющихся пластическим материалом для построения всех органов и тканей, нейротрансмиттеров, гормонов, цитокинов, медиаторов и других регуляторных молекул служит сигналом и фактором, ведущим вначале к транзиторным, а в последующем, и к постоянным нарушениям работы базовых, а затем иммунных и нейро – эндокринных механизмов регуляции гомеостаза организма человека.

Не вызывает сомнения, что на рост числа случаев МС существенное влияние помимо несбалансированного питания оказывают гиподинамия, стрессы различной природы, усиливающие истощение адаптивных резервов. Широкое использование технологий выращивания, хранения, подготовки и переработке сырья и продуктов питания, ухудшающих качественный состав последних, а также возросшее употребление лекарственных препаратов, искусственных вкусоароматических и других технологических пищевых добавок также способствует распространению этого симптомокомплекса в популяции человека.

Роль отдельных функциональных ингредиентов в снижении риска метаболического синдрома

Нарушение жирового и углеводного обмена, лежащего, как полагают, в основе МС, не может быть связано лишь с нарушениями количества и соотношения поступления в организм человека традиционных компонентов пищи (углеводы, белки и жиры), а

затрагивает весь спектр пищевых ингредиентов, насчитывающий к настоящему времени десятки тысяч макро- и микронутриентов, в том числе питьевую воду. При разработке пищевых рационов следует помнить, что попадающие извне или формирующиеся эндогенно необычные физиологические активные нутриенты и другие соединения (например, различные изомеры простых и сложных углеводов, жиров, лектины и т.д.), также способны индуцировать метаболические нарушения, создавая условия для развития многих «болезней цивилизации», включая МС и ассоциированные с ним заболевания.

Питьевая вода.

Уже неоднократно подчеркивалось, что одним из важнейших диетических нарушений пищевого рациона современного человека является все возрастающий хронический дефицит поступления в организм человека питьевой воды, удовлетворяющей современным физиологическим и санитарно-гигиеническим требованиям (табл. 42).

Таблица 42. Физиологические и санитарно – гигиенические требования к питьевой воде [236].

1. Она должна быть абсолютно чистой, в ней должен присутствовать необходимый минимум «тяжелой воды»; она не должна содержать хлор и его соединений, солей тяжелых металлов, нитратов, нитритов, других ксенобиотиков различного происхождения, микроорганизмов
2. Вода должна быть легко усвояемой (вязкость водопроводной воды - 73 дин/см, внутри- и внеклеточной воды - около 43 дин/см). Клетка вынуждена затрачивать много энергии на преодоление поверхностного натяжения воды
3. Вода должна иметь среднюю жесткость (содержание кальция и магния - основных солей жесткости - в питьевой воде должно быть на уровне не менее 25 мг/л и 10 мг/л соответственно).
4. Вода должна быть нейтральной или слегка щелочной
5. Окислительно-восстановительный потенциал воды должен быть близок окислительно-восстановительному потенциалу межклеточной жидкости (-100 до -200 милливольт).
6. Вода должна быть структурированной (лучшая вода – это вода, которая находится в неповрежденных фруктах и овощах)
7. Вода должна иметь минимальное количество отрицательной информации
8. Вода должна быть слабоминерализованной (0.5-1.0 г/л) для поддержания электролитного состава жидкостей организма

По мнению [23 -27] «воду следует поставить на первое место в списке самых необходимых для жизни питательных веществ». К сожалению, подавляющее большинство людей с раннего детского возраста не получают достаточного количества этого важнейшего пищевого ингредиента. Вместо необходимых в среднем 30 мл воды на 1 кг массы тела в сутки взрослый человек ограничивается потреблением в лучшем случае половиной этого количества. Обезвоживание приводит к потере внутриклеточной жидкости (66%), к снижению объема внеклеточной жидкости (26%). 8% потерь воды

компенсируется сужением капилляров. Потеря воды (особенно внутриклеточной) негативно сказывается на эффективности функционирования всех клеток и тканей. Дефицит воды создает предпосылки развития ожирения, спазма периферических сосудов, атерогенной ДЛП как необходимых условий, обеспечивающих жизнедеятельность важнейших органов (прежде всего, мозга), тканей и клеток человека за счет эндогенного образования из жировой ткани воды и рационального ее перераспределения по органам и тканям. Таким образом, хронический дефицит поступления питьевой воды следует рассматривать как важный фактор, предрасполагающий и поддерживающий МС. Многолетний клинический опыт позволил Ф. Батмангхедиджу [25; 26] и его последователям [128; 133] прийти к выводу, что одним из ведущих регуляторов гомеостаза жидкости в организме является гистамин. По мнению [25-27], прием достаточных количеств питьевой воды подавляет образование гистамина в организме человека. Будучи одним из лучших природных антигистаминных средств, вода при достаточном ее поступлении могла бы избавить проблемы со здоровьем у 60 млн. жителей США, страдающих ГБ, 15 млн., страдающих СД-2, десятки и сотни млн. других людей, имеющих заболевания, патогенетически связанных с гиперпродукцией гистамина. Даже молоко и плодово-ягодные соки не в состоянии полностью заменить человеку его повседневные потребности в питьевой воде. Прием алкогольных напитков и, еще в большей степени, прием напитков, содержащих повышенное количество кофеина, способствуют обезвоживанию тканей из-за их выраженного мочегонного действия.

Нижний предел минерализации питьевой воды, который требуется организму взрослого человека при употреблении указанных выше количеств воды, находится в пределах 100 г/л, оптимальный уровень минерализации – 350-700 мг/л.

Минералы.

Клинические проявления МС (абдоминальное ожирение в, АГ, ГХС, ГИ и другие), как правило, сопровождаются повышением содержания в организме кортизола. Снижение уровня этого гормона при назначении хрома одновременно уменьшает и проявления всех указанных выше симптомов. Сравнительные исследования более 4500 молодых людей в возрасте 18-30 лет, как здоровых, так и с теми или иными проявлениями МС убедительно показали, что лица с высоким уровнем потребления магния имели значительно более низкий риск развития МС [364]. Низкосолевая диета (до 8 г в сутки и менее) с содержанием натрия в пределах 75-100 ммоль/день и оптимальным соотношением ионов натрия и калия (2:1) оказывает благоприятный эффект на уровень прессорных гормонов в плазме крови, углеводный обмен и в сочетании со снижением веса позволяет эффективно контролировать АД, уменьшать толерантность к глюкозе и снижать частоту развития МС

и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [68; 146]. Отсутствие в современных пищевых продуктах необходимых количеств магния, кальция, меди, железа, селена, йода, других химических элементов в биодоступном состоянии или их сбалансированных комплексов вносит свою лепту в риск развития МС и связанных с ним заболеваний [183; 191; 192].

Ненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды

Для оптимизации уровня ПНЖК, существенно снижающих риск МС и связанных с ним клинических проявлений, рекомендуют включать в пищевой рацион различные БАД и ФПП, обогащенные рыбьим жиром с улучшенным составом ЖК и конъюгированных липидов или чистыми ЖК ω – классов в необходимых соотношениях. Прием ω -3 ПНЖК на 25-30% уменьшает уровень ТГ плазмы, оказывая незначительное влияние на уровень ХС и ЛПНП, уменьшает риск смертельных исходов от всех причин на 20%, смерти от ССЗ на 30%, случаев внезапной смерти - на 4%. [68; 84]. Все более широкое распространение находит добавление в корм птиц и животных пищевых ингредиентов, повышающих содержание в яйцах и мясе ω – 3 ЖК и конъюгированной линоленовой кислоты. Последующее использование обогащенных, например, 1% конъюгированной линоленовой кислотой, ФПП или БАД значительно снижает риск и выраженность проявлений ССЗ атеросклеротической природы, предотвращает ускоренное тромбообразование, развитие СД-2 и ожирения [373].

Является доказанным, что важнейшим патогенетическим фактором МС является ИР и ГИ, в возникновении которых важное значение имеет нарушение функциональной активности клеточных мембран и связанных с ними мембранных рецепторов. В этой связи для восстановления соотношения в составе мембран ФЛ и ХС, а также насыщенных и ненасыщенных ЖК в ФЛ становятся обоснованными рекомендации включать в программы профилактики и лечения МС эссенциальных ФЛ как отдельно, так и в комбинации с другими микронутриентами, участвующими в коррекции функций и структуры клеточных мембран (например, витамины группы *B*, витамины *PP* и *E*). Регулярное использование ФЛ (например, лецитина) снижает вязкость мембран, улучшает функции инсулиновых рецепторов, способствует лучшему связыванию ЛПВП и повышению активности липопротеинлипаз, расщепляющих хиломикроны и ЛПОРП [164; 312; 347].

Растительные стеролы и флавоноиды

Растительные стеролы и станола, поступающие в организм человека в достаточных количествах (соответственно 1,3 г и 3,4 г в сутки), способны снижать уровень ОХС и риск ССЗ атеросклеротической природы. Наиболее выраженными эффектами обладают β -

ситостерол, стигмастерол и кампестерол. Стеролы и станолы в небольших количествах присутствуют во фруктах, овощах, орехах, семенах, зернах. Особенно много их в растительных маслах. К сожалению, с обычным пищевым рационом доля поступающих с пищей фитостеролов в сутки не превышает 450 мг. Всасываясь в следовых количествах, они, тем не менее, активно участвуют в кишечно-печеночной рециркуляции эндогенного ХС, включенного в желчные кислоты, ингибируют его абсорбцию в кишечнике, снижают уровень ЛПНП в сыворотке крови [447; 465]. В последние годы на рынок зарубежных стран выведены ФПП (маргарины, салаты, йогурты, сыры, хлебо-булочные изделия, безалкогольные напитки и другие), содержащие дополнительные количества растительных стеролов. В США рекомендуется включать в пищевой рацион (два раза в сутки) продукты питания, обогащенные эфирами растительных стеролов и стенолов в количестве соответственно 0,65 и 1.7 г. Благодаря использованию подобных продуктов, отмечается ингибирование абсорбции пищевого ХС и реабсорбции эндогенно образующегося в печени ХС из пищеварительного тракта [373].

Важными, но не до конца полностью осознанными в качестве средств снижения риска МС являются различные представители многочисленных классов растительных биофлавоноидов. Не вызывает сомнения, что в ближайшие годы пищевые флавоноиды и другие гликозиды займут достойное место в профилактике этого симптомокомплекса [160; 229; 330].

Витамины.

Среди витаминов группы *B* для профилактики МС и связанных с ним клинических состояний наибольшее значение придают фолату, витамину *B*₆ и *B*₁₂. Накопившиеся экспериментальные данные и клинические наблюдения убедительно показывают, что прием адекватных количеств этих витаминов заметно снижает свертываемость крови, содержание в плазме гомоцистеина, повышенное количество которого способствует развитию СД-2, ИБС и других ССЗ заболеваний. Ежедневный длительный прием фолиевой кислоты или продуктов питания, обогащенных этим витамином (до 0.8 мг), сопровождается снижением риска ИМ на 16%, тромбоза глубоких вен на 25% и МИ на 24%. Схожим, хотя и менее выраженным, эффектом на уровень гомоцистеина обладают *B*₆ и *B*₁₂. Снижение уровня гомоцистеина в плазме крови при достаточном поступлении с пищей указанных витаминов связано с ускорением превращения гомоцистеин в метионин в результате реакции метилирования, осуществляемой ферментами, кофакторами которых являются эти витамины [175; 373].

Пищевые волокна.

Снижение риска МС в значительной степени зависит от количества, физико-химических и биологических характеристик поступающих с пищей неперевариваемых пищевых волокон, прежде всего вязких водорастворимых волокон (устойчивые крахмалы, пектины, β -глюканы, инулин, хитозан, олигосахариды, сахароспирты и другие) [70; 227; 229; 325; 351; 352]. Их прием (по последним данным взрослым людям следует потреблять до 50-70 г пищевых волокон в сутки, из которых 10-15 г - водорастворимых) увеличивает массу фекального содержимого, ограничивает калорийность пищи, замедляет процесс абсорбции и опустошение желудка. Способность связывать токсические субстанции, а также желчные кислоты и ХС в кишечном тракте, метаболизироваться в ЛЖК также определяет позитивное действие этих функциональных ингредиентов как профилактических средств развития МС и ассоциированных с ним ССЗ, СД-2 и ожирения. Каждому человеку следует включать в свой рацион достаточное количество продуктов растительного происхождения, особенно овощи и различную «зелень», поскольку они содержат растительные пищевые волокна и целлюлозу, необходимые для более медленного образования в организме глюкозы. Среди пищевых волокон особое внимание при профилактике МС уделяют β -глюканам (небольшого размера полимеры глюкозы с разветвленной структурой). β -глюканы - водорастворимые пищевые волокна, в больших количествах присутствующие в овсяном зерне, ячмене, некоторых водорослях и грибах. Они не гидролизуются и не абсорбируются в тонком кишечнике. При поступлении этих полисахаридов в пищеварительный тракт повышается вязкость его содержимого, замедляется скорость опустошения желудка, снижается или замедляется всасываемость многих нутриентов. Как результат, уменьшается количество в плазме крови ХЛНП, уровень сывороточной глюкозы и продукция инсулина после приема пищи, снижается риск развития ССЗ атеросклеротической природы и СД-2. Пребиотические эффекты β -глюканов проявляются в коррекции нормальной микрофлоры толстого кишечника, улучшении физиологических функций и метаболических реакций, связанных с симбиотической микрофлорой пищеварительного тракта. В последние годы в США и Швеции продукты, содержащие β -глюканы, вошли в официальный перечень продуктов, рекомендованных на официальном уровне для профилактики ССЗ. Ежедневный оптимальный прием этих типов полисахаридов – в пределах 3 г [373]. Следует иметь виду, что обсуждая конкретные эффекты отдельных представителей пищевых волокон, всегда необходимо учитывать, что в естественных условиях, наряду с ними, участвуют и другие компоненты пищи и их метаболиты (белки, липиды, витамины, минералы, антиоксиданты и т.д.), что в значительной степени определяет те или иные позитивные и побочные эффекты данной категории функциональных ингредиентов.

Протеины, пептиды, аминокислоты.

Среди этой категории функциональных ингредиентов, проявляющих профилактический эффект при МС, особенно следует отметить такие молочные белки и пептиды как иммуноглобулины, лактоферрин, казеины и лактопероксидазу. Помимо стимуляции иммунитета и защиты от инфекций, указанные функциональные ингредиенты участвуют в регуляции метаболизма минералов и витаминов, снижают АД, тромбообразование, влияют на чувство насыщения и ожирение. Например, регулярный прием лактокининов снижает развитие ИМ на 16%, а МИ на 23% [70; 373].

Выраженной профилактической эффективностью в отношении МС и связанных с ним заболеваний обладают аминокислоты аргинин и триптофан. Они являются предшественниками соответственно *NO* и мелатонина, соединений с выраженными стрессопротективными, антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами. Мелатонин одновременно проявляет и биоритмологическое действие. Это делает оба соединения уникальными эндогенными адаптогенами. В качестве иллюстрации можно отметить, что мелатонин в качестве антиоксиданта и способности инактивировать радикалы *ROO* в два раза активнее, чем витамин *E*. Этот гормон обладает выраженной способностью противодействовать оксидативному стрессу, вызываемому липополисахаридами бактерий, стимулировать глутатионпероксидазу, участвующую в превращении редуцированного глутатиона в окисленную форму, регулировать функции иммунной системы организма человека, как в клеточном, так и гуморальном звене [97]. Таким образом, ФПП и БАД, содержащие необходимые количества аргинина и триптофана, и систематическое их использование в пищевом рационе человека следует рассматривать как необходимый вклад в диетические программы снижения риска МС.

Пищевые и эндогенные лектины.

Лектины и лектиноподобные белки растений, животных, микроорганизмов, поступающие с пищевыми продуктами или образующиеся эндогенно, обладают способностью обратимо и избирательно связывать углеводы, не вызывая их химического превращения. Они оказывают разнообразные как негативные, так и позитивные биологические эффекты на организм. Изменение пищевого рациона современного человека, проявляющееся в резком сужении спектра потребляемых природных источников питания, с одной стороны, увеличило поступление в организм определенных типов пищевых лектинов, а с другой, уменьшило их разнообразие. Поскольку лектины ингибируют или модифицируют практически все жизненно важные процессы на различных уровнях, следует интенсифицировать поиск и идентификацию «хороших»

лектинов, создание на их основе ФПП и БАД, регулирующих нормальную секрецию инсулина, продукцию адипокининов, синтез и специфичность клеточных рецепторов, углеводный, липидный и белковый обмены в целом. С другой стороны, следует активизировать поиск и идентификацию тех лектинов и лектиноподобных соединений, которые поступают или образуются в организме человека в повышенных количествах в связи с изменением рациона питания, и способных модифицировать метаболический гомеостаз в сторону повышения риска МС и связанных с ним ССЗ и СД - 2. Обнаружение подобных лектинов, позволит разрабатывать технологические приемы изготовления пищевых продуктов, в которых будут уменьшены или полностью элиминированы негативные эффекты лектинов. Обогащение традиционных продуктов питания соединениями – блокаторами лектинов или не позволяющие им присоединяться к соответствующим рецепторам клеток, ферментов, мембран, нуклеиновых кислот и т.д. является перспективным направлением нутритивной профилактики МС [102; 244]. Новые возможности открываются перед лектинами и как векторов для доставки биологически активных функциональных ингредиентов к определенным органам и тканям и к различным клеточным мишеням [405].

Пробиотики и пребиотики

Принципиально важной особенностью диеты современного человека является резкое уменьшение поступления в его организм молочнокислых бактерий. В последние десятилетия подавляющее большинство жителей развитых стран употребляют в миллионы раз меньше этих микроорганизмов по сравнению с нашими далекими предками, которые для сохранения продуктов питания использовали лишь естественные способы консервации: высушивание или природную ферментацию за счет молочнокислых и других микроорганизмов, случайным образом попадающих в растительную и животную пищу из окружающей среды. В результате ферментации многие продукты обогащались миллиардами молочнокислых бактерий, грибов и продуктами их метаболизма (ЛЖК, пептиды, полиамины, витамины, антибиотико-схожие субстанции и многие другие соединения), которые, попав в пищеварительный тракт, вносили существенный вклад в поддержание их здоровья. К сожалению, в силу внедрения термической обработки продуктов питания и повышения гигиенических требований состав и абсолютное содержание попадающих в организм человека молочнокислых микроорганизмов заметно изменился и уменьшился. Вследствие этого сроки формирования нормальной микрофлоры у детей младшего возраста возросли, изменился качественный и количественный состав микробиоты у подростков и взрослых людей. Этому также

способствовало широкое использование в XX веке антибиотиков и других антимикробных средств как в медицине, так и в быту (например, хлорирование воды) (табл. 43).

Таблица 43. Факторы и агенты, способные вызывать микробиологические нарушения в организме человека

Антибиотики и антисептические агенты

Противоопухолевые препараты

Антигистаминные лекарственные средства

Некоторые лекарственные препараты – антидепрессанты

Другие фармакологические препараты

Технологические пищевые добавки, включая те, которые используются для подготовки питьевой воды

Соли тяжелых металлов

Многие промышленные загрязнители окружающей среды

Пестициды

Различные виды радиации

Другие химические, физические, биологические стрессовые агенты или их комплексное воздействие

Уже неоднократно указывалось, что симбиотическая микрофлора играет важную роль в обеспечении человека макро- и микронутриентами, в том числе функциональными физиологически активными ингредиентами, выполняющими в организме разнообразные регуляторные функции. Неблагоприятные факторы, вызывая значительные микробиологические нарушения в пищеварительном тракте, одновременно индуцируют и изменения различных физиологических функций, биохимических и поведенческих реакций, в том числе способствующих возникновению и развитию МС. Из этого следует, что создание условий, благоприятно влияющих на своевременное становление симбиотической микрофлоры в период новорожденности, адекватную ее возрастную сукцессию, сохранение ее на оптимальном уровне на протяжении всей жизни человека, также как и ее коррекция в случае необходимости, является, важнейшим фактором снижения риска многих «болезней цивилизации», в первую очередь, МС и заболеваний, ассоциированных с этим симптомокомплексом [36; 57; 82; 99; 200; 227; 229; 328; 374; 491; 518].

На международном и российском рынках сегодня присутствует более 100 наименований лекарственных препаратов, БАД и ФПП, относящихся к категориям «пробиотики», «пребиотики», «метабиотики», «синбиотики» и предназначенных для

сохранения, коррекции и улучшения микробной экологии человека, прежде всего симбионтной микрофлоры пищеварительного тракта [42; 224; 241; 302; 328; 434; 477; 481; 531; 555].

Перечень наиболее распространенных на российском рынке пробиотических средств и их состав представлен в таблице 44.

Таблица 44. Пробиотики, пребиотики, синбиотики, наиболее широко используемые в РФ для коррекции микробиологических нарушений у человека .

Препарат, БАД, ФПП	Состав
Актофлор - С	Содержит низкомолекулярные микробные экзометаболиты (сукцинат, глутамат, ацетат и другие), стимулирующие рост бифидобактерий и лактобацилл
Астролин	Содержит 80% очищенного инулина, изолированного из клубней топинамбура
Ацилакт	Содержит кислотофильные лактобациллы трех штаммов
Аципол	Содержит лактобациллы (<i>L.acidophilus</i>) и полисахариды кефирных грибов
Бактисубтил	Содержит бациллы (<i>B.cereus</i>)
Бакфир	Содержит живые энтерококки специально подобранного штамма <i>E.faecium L-3</i> в комбинации с пшеничными отрубями, морской капустой, соевым белком
Биламинолакт	Содержит живые энтерококки специально подобранного штамма <i>E.faecium L-3</i> в комбинации с живыми бифидобактериями и различными растительными экстрактами
Билактин	Содержит живые бактерии штаммов <i>E.faecium M-3185</i> и <i>M</i>
Биовестин	Содержит бифидобактерии двух видов (<i>B.bifidum</i> и <i>B.adolescentis</i>)
Биовестин-лакто	Содержит бифидобактерии двух видов (<i>B.bifidum</i> и <i>B.adolescentis</i>) и лактобацилл (<i>L.plantarum</i>)
Биоспорин	Содержит бациллы штаммов <i>B.subtilis</i> и <i>B.licheniformis</i>
Биофлор	Содержит кишечные палочки (<i>E.coli M-17</i>) с экстрактами сои, овощей и прополиса
Бифидин	Содержит бифидобактерии штамма <i>B.adolescentis MC</i>
Бифидок	Функциональный пробиотический продукт, полученный путем обогащения кефира живыми бифидобактериями (<i>B.bifidum N1</i>)
Бифидумбактерин сухой	Содержит бифидобактерии штамма <i>B.bifidum N1</i>
Бифидумбактерин форте	Содержит бифидобактерии штамма <i>B.bifidum N1</i> , сорбированные на активированном угле
Бифилин	Содержит бифидобактерии штамма <i>B.adolescentis</i>
Бификол	Содержит бифидобактерии (<i>B.bifidum</i>) кишечные палочки (<i>E.coli M-17</i>)
Бифилиз	Содержит бифидобактерии (<i>B.bifidum</i>) и лизоцим
Бифилонг	Содержит бифидобактерии штаммов <i>B.bifidum</i> и <i>B.longum</i>
Бифистим	Содержит бифидобактерии специально подобранных штаммов <i>B.bifidum</i> , <i>B.breve</i> , <i>B.infantis</i> , <i>B.longum</i> , <i>B.adolescentis</i> , витамины (<i>B1</i> , <i>B2</i> , <i>B3</i> ; <i>B5</i> , <i>B6</i> , <i>B12</i> , <i>H</i> , <i>C</i> , <i>E</i> , <i>A</i> , <i>D3</i> , фолиевая к-та), целлюлозу, пектин, гидрофосфат <i>Ca</i> , фруктозу
Бифиформ	Содержит бифидобактерии (<i>B.longum</i>) и энтерококки (<i>E.faecium</i>)
Витафлор	Содержит кислотофильные лактобациллы двух специально подобранных штаммов А-91 и Н-91, витамин <i>C</i> , автолизат

Гастрофарм	пекарских дрожжей, β -каротин
Данакор	Содержит лактобациллы (<i>L. bulgaricus</i> LB-51) Кисломолочный продукт с низким содержанием жира, приготовленный с использованием <i>S.thermophilus</i> и <i>L.bulgaricus</i> , обогащенный растительными стеринами (1 порция содержит 1.6 г стерина)
Дюфалак (лактолоза)	Содержит лактулозу (дисахарид, состоящий из одной молекулы фруктозы и одной молекулы галактозы)
Колибактерин	Содержит кишечные палочки (<i>E.coli</i> M-17)
Лактобактерин	Содержит лактобациллы (<i>L.plantarum</i> 8PA-3)
Лактофильтрум	Содержит 85% гидролизованного лигнина и 15% лактулозы
Лактусан	Содержит лактулозу
Ламинолакт	Содержит живые энтерококки специально подобранного штамма <i>E.faecium</i> L-3 в комбинации с различными растительными экстрактами
Линекс	Содержит лактобациллы (<i>L.acidodophilus</i>), бифидобактерии (<i>B. infantis</i>) и энтерококки (<i>E.faecalis</i>)
Нагипол	Продукт на основе автолизата пивных дрожжей
Нормоспектрум	Содержит бифидобактерии и лактобациллы специально подобранных штаммов <i>B. bifidum</i> 1 и 791, <i>B.longum</i> B379M и Я-3, <i>B. adolescentis</i> ГО-13, <i>L.plantarum</i> 8PA-3, <i>L.acidodophilus</i> NK-1, КЗш24, <i>L.casei</i> КНМ-12, витамины (<i>B</i> ₁ , <i>B</i> ₂ , <i>B</i> ₃ ; <i>B</i> ₅ , <i>B</i> ₆ , <i>B</i> ₁₂ , <i>H</i> , <i>C</i> , <i>E</i> , фолиевая к-та), минералы (<i>Zn</i> , <i>Se</i>), инулин
Нормофлорин Л	Приготовлен на основе <i>L.acidodophilus</i>
Нормофлорин Б	Приготовлен на основе <i>B. bifidum</i> и <i>B.longum</i>
Полибактерин	Содержит живые бифидобактерии (<i>B. bifidum</i> ЛВА-3, <i>B.longum</i> B379M, <i>B.breve</i> 79-119, <i>B. adolescentis</i> ГО-13) и лактобациллы (<i>L.acidodophilus</i> NK-1, <i>L.plantarum</i> 8PA-3, <i>L.fermentum</i> 90-T-4)
Примадофилус	Содержит живые бифидобактерии (<i>B. infantis</i> , <i>B.longum</i>), лактобациллы (<i>L.casei subsp. rhamnosus</i>) и мальтодекстрин
Пробифор	Содержит живые бифидобактерии, сорбированные на активированном угле
Рекицен-РД	Пшеничные или ржаные отруби с сорбированными на них инактивированными клетками специально отобранного штамма винных дрожжей
Споробактерин	Содержит бациллы штамма <i>B.subtilis</i>
Стимбифид	Содержит инулин, олигофруктозу и витаминно-минеральный премикс (<i>Zn</i> , <i>Se</i> , витамины <i>B</i> ₁ , <i>B</i> ₂ , <i>B</i> ₃ , <i>B</i> ₅ , <i>B</i> ₆ , <i>B</i> ₁₂ , <i>H</i> , <i>C</i> , <i>E</i> , фолиевая к-та в количестве 12-90% от рекомендуемой суточной дозы)
Фервитал	Пшеничные или ржаные отруби с сорбированными на них инактивированными клетками специально отобранного штамма винных дрожжей
Флорин форте	Содержит сорбированные на активированном угле бифидобактерии (<i>B. bifidum</i>) и лактобациллы (<i>L.plantarum</i> 8PA-3)
Хилак-форте	Содержит оптимизированный набор метаболитов нормальной микрофлоры кишечника (<i>L.acidodophilus</i> , <i>L.helveticus</i> , <i>S.faecalis</i> , <i>E.coli</i>)
Экофлор	Содержит живые бифидобактерии (<i>B. bifidum</i> , <i>B.longum</i>) и лактобацилл (<i>L.casei</i> , <i>L.plantarum</i> , <i>L.acidodophilus</i>), иммобилизованных на углеродминеральном энтеросорбенте

Энтерол	Содержит живые дрожжевые клетки (<i>Saccharomyces boulardii</i>)
Эубикор	Содержит пшеничные отруби с сорбированными на них инактивированными клетками специально отобранного штамма винных дрожжей

Многообразие и все возрастающее число пробиотических средств для коррекции микроэкологического статуса человека свидетельствует о безусловной их профилактической и лечебной эффективности при различных клинических состояниях человека. Каждый из пробиотиков, коммерческие названия которых представлены в таблице 44, имеет свои преимущества и недостатки. Их выбор определяется множеством факторов: составом, возрастом потребителя, характером имеющихся у него микроэкологических и метаболических нарушений, клиническим опытом врача и т.д. Чем шире спектр нормализующих состав кишечной микрофлоры компонентов, тем более выражен у пробиотика коррегирующий эффект. Например, в состав БАД «БИФИСТИМ» входят не только различные штаммы бифидобактерий, видовой спектр которых подобран с учетом возраста потенциального потребителя, но и пребиотик пектин, пищевые волокна (целлюлоза), 13 витаминов, биоусвояемый кальций. Схожий принцип был заложен и при конструировании пробиотической БАД «Нормоспектрум».

Подтверждением необходимости включения пробиотиков в любые программы с целью снижения риска МС являются данные, представленные в соответствующих разделах этой монографии, указывающие на безусловную причинно-следственную связь дисбаланса кишечной микробиоты с теми или иными нарушениями липидного, углеводного, энергетического гомеостаза, которые всегда предшествуют развитию МС и ассоциированных с этим симптомокомплексом заболеваний. Именно поэтому включение в пищевой рацион ФПП и БАД, сохраняющих и восстанавливающих кишечную микробиоту, является необходимым звеном любых профилактических и восстановительных программ, связанных с метаболическими нарушениями, характерными для МС. Следует приветствовать предложение [284; 285] о необходимости максимально ускоренного внедрения в жизнь специальных продуктов питания для «толстой кишки», поддерживающих на оптимальном уровне микробиоту пищеварительного тракта, ответственную за эндогенное образование многих недостающих организму человека функциональных ингредиентов.

В этой связи, вопрос создания криобанков микробиоценозов людей, принадлежащих к различным расам и национальностям и проживающим в различных регионах нашей планеты, для сохранения физического и психического здоровья человеческой популяции, профилактики МС, поднимаемый нами с начала 90-х годов прошлого века [232; 239; 505], приобретает все большую актуальность. Промедление с решением глобальной проблемы

сохранения здоровья и биоразнообразия человеческой популяции путем длительного сохранения симбиотических микробиоценозов и последующего при необходимости изготовления на их основе аутопробиотиков ведет к неблагоприятным и во многом непредсказуемым для существования *Homo sapiens* последствиям.

Другие немедикаментозные подходы снижения риска метаболического синдрома

Накоплены многочисленные данные, что вероятность развития МС обратно пропорциональна физическим нагрузкам. Гиподинамия способствует нарушению энергетического обмена, абдоминальному ожирению, повышению уровня ТГ и неэстерифицированных жиров в крови, уменьшению инсулинзависимого транспорта глюкозы и развитию ИР и, как следствие, переходу компенсированного состояния в необратимые метаболические нарушения, ассоциированные с МС (ГБ, атеросклеротические поражения сосудов сердца и головного мозга, СД-2). Напротив, регулярные индивидуально подобранные физические нагрузки, физические упражнения восстанавливают нормальный энергетический обмен, транспорт глюкозы в мышечные клетки, снижают гипергликемию и ИР, способствуют коррекции АД, предотвращают развитие ожирения, улучшает липидный состав крови, то есть благоприятно воздействуют на весь патогенетический механизм этого симптомокомплекса [68]. Именно поэтому, дозированные физические упражнения в комплексе с ограничением калорийности пищи, контролем за количеством и качеством входящих в нее жира, углеводов, белков, пищевых волокон, витаминов, макро- и микроэлементов рассматривают, как первые и наиболее простые средства профилактики и лечения МС и связанных с ним заболеваний [51; 52; 68].

Важным фактором профилактики МС является информированность населения о необходимости контролирования тех показателей состояния ССС, углеводного и жирового обмена, нарушение которых являются предвестником развития этого симптомокомплекса. К ним следует отнести, прежде всего, постоянное измерение АД, определение частоты сердечных сокращений, наблюдение за липидным профилем крови, уровнем глюкозы и инсулина крови натощак. Успех профилактических и восстановительных программ невозможен без широкого внедрения в жизнь образовательных программ среди населения и своевременной коррекции модифицируемых факторов риска МС немедикаментозными средствами и приемами [207].

Диагностика, профилактика и лечение МС, установление типа метаболических нарушений и степени их выраженности не является самоцелью. Они необходимы для своевременного и эффективного предотвращения развития тяжелых заболеваний, связанных с этим симптомокомплексом.

Несомненная связь питания с МС диктует необходимость активнее внедрять в жизнь новые подходы к оптимизации пищевого рациона современного человека с учетом его физической нагрузки, индивидуальных возрастных, половых особенностей, условий и региона проживания, профессиональной деятельности, стрессовых воздействий, физиологического состояния, микробиологического статуса, адаптационных резервов и наличия тех или иных предболезней и заболеваний. Организация сбалансированного для каждого индивидуума питания, в том числе поддерживающего оптимальный состав «дружественной» кишечной микрофлоры, в сочетании с дозированной физической нагрузкой, является важнейшим немедикоментозным приемом профилактики возникновения и клинических проявлений МС, предотвращения преждевременной смерти и инвалидности, связанной с ассоциированными с ним заболеваниями.

Заключение

Представленные в предлагаемой монографии материалы свидетельствуют, что полностью сценарий развития метаболических и патофизиологических изменений в организме человека при МС не установлен. Наиболее популярной точкой зрения в медицинских кругах является, что в основе этого симптомокомплекса лежит совокупность взаимосвязанных факторов риска (генетическая предрасположенность, избыточное питание, гиподинамия, вредные привычки), а первопричиной его возникновения являются ИР и/или ожирение. Именно эти дефекты жирового и углеводного обменов запускают каскад генетических, метаболических, гормональных, нервных, воспалительных и иных реакций и нарушений в различных клетках, тканях и органах, что и приводит к развитию МС и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений [32; 53; 69; 76; 86; 141; 218; 470; 476; 472].

В настоящее время МС рассматривают с менее «глюкозо-центричных» позиций и определение глюкозотолерантности теперь не является обязательным диагностическим признаком [563]. Для лучшего понимания этиопатогенеза данного симптомокомплекса, уточнения его определения и прогностической ценности *IDF* рекомендует расширить

перечень исследуемых показателей и методов их оценки, включив в него, прежде всего, те, которые, связаны с жировым обменом: использовать для оценки висцерального жира и липидов печени методы компьютерной и магнитно-ядерной томографии, приводить количественные показатели биомаркеров жировой ткани (адипонектин, лептин), аподипопротеина В, размеров *LDL* частиц, альбумина в моче, маркеров воспаления (С-реактивный белок, тумор некротизирующего маркера альфа, интерлейкина 6), маркеров активности тромбоцитов (ингибитор плазминогенного активатора -1, фибриноген), эндотелиальной дисфункции, осуществлять традиционную оценку инсулино резистентности и ставить оральный тест на глюкозотолерантность. Все эти показатели следует сопоставлять с риском развития и исходом ССЗ и СД 2 типа

С учетом новых подходов к этиопатогенезу МС важное диагностическое и прогностическое значение приобретает также оценка микробиологического, антиоксидантного, иммунного и гормонального статуса человека [38; 60; 200].

МС развивается длительно и постепенно; на начальных стадиях, как правило, он имеет бессимптомное течение. При продолжающем воздействии факторов, способствующих прогрессированию МС, в зависимости от места и степени выраженности тех или иных патофизиологических изменений в организме человека МС может клинически протекать с преобладанием симптомов атеросклеротической ДЛП, АГ, ожирения и/или СД-2. Не вызывает сомнения, что в основе эскалации эпидемии МС лежит резкое изменение образа жизни современного человека (урбанизация, «вестернизация» питания и образа жизни, индустриализация сельского хозяйства и технологий пищевых продуктов, недостаточность и избыточность питания, глубокие нарушения эволюционно сложившихся симбиотических микробиоценозов, демографические изменения и другие).

Исходя из изложенных в предлагаемой книге позиций, патогенез МС и ассоциированных с ним заболеваний у конкретного индивидуума можно представить следующим образом. В результате воздействия разнообразных стрессовых факторов и агентов (физических, химических, биологических, социальных, психогенных) и их комплексов, превышающих компенсаторные возможности организма, в нем происходит ускоренное истощение адаптационных резервов нутриентов и других физиологически активных ингредиентов. В условиях прогрессирующего дефицита соответствующих микро- и макросоединений возникают различные сбои в работе базовых регуляторных механизмов поддержания гомеостаза, что влечет за собой нарушения в тех или иных физиологических системах, метаболических и поведенческих реакциях организма. Для их ликвидации организм компенсаторно мобилизует иммунологические и нейрогуморальные

системы сохранения гомеостаза. Повышенный синтез и выброс в биологические жидкости разнообразных нейротрансмисмитерров, гормонов, медиаторов иммунных и оксидантно/антиоксидантных реакций обеспечивает более экономную трату в тканях и органах оставшихся резервов, переключает их на обеспечение тех органов и тканей, которые наиболее важны для сохранения жизнедеятельности всего организма человека. Это позволяет какое-то время удерживать его в пределах генетически детерминированной нормы. В случае прекращения воздействия негативного стресса или поступления дополнительных количеств функциональных ингредиентов из пищевых источников или за счет повышения активности симбионтной микробиоты, организм восстанавливает свою жизнеспособность в полном объеме. По мере исчерпания резервов функциональных ингредиентов, требуемых для синтеза и работы соответствующих медиаторов и метаболических реакций, при продолжающемся дефиците поступления макро- и микронутриентов, а также при выраженном микрoэкологическом дисбалансе в пищеварительном тракте функциональная дезадаптация в определенных физиологических системах переходит в необратимый процесс, проявляющийся в возникновении тех или иных патологических состояний и заболеваний. При сохранении условий, способствующих возникновению МС, компенсаторные адаптивные резервы организма полностью истощаются, что в последующем приводит к прогрессированию основных клинических осложнений МС (ожирение, гипергликемия, ИР, гиперинсулинемия, АГ, дислипидемия), а также усилению проявлений оксидативного и провоспалительного стрессов и эндотелиопатиям. В условиях несбалансированного питания и микрoэкологических нарушений в пищеварительном тракте функциональные нарушения сменяются стойкими метаболическими, гемодинамическими и органными повреждениями (повышенная длительная активация симпатической нервной и гормональной систем, вегетативный дисбаланс; органическая дисфункция эндотелия, постоянное снижение синтеза депрессорных факторов и увеличение образования прессорных медиаторов, стойкая АГ, нарастание в сыворотке крови свободных ЖК, ДЛП с выраженным ухудшением липидного профиля, усилению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и сердца, ведущие к формированию атеросклеротических бляшек, и другие.). В конечном счете, развиваются конкретные заболевания или их совокупность, ассоциируемые с этим симптомокомплексом, и их осложнения, приводящие к смерти или инвалидности. Чем выраженной и длительней дефицит соответствующих физиологически активных ингредиентов в организме, тем быстрее прогрессирует МС, конечным проявлением которого является сердечно-сосудистая недостаточность, другие осложнения атеросклероза, ожирения и СД-2, а в заключении преждевременная инвалидность и

летальный исход. Выход из этого один - своевременно обеспечить человека адекватными количествами соответствующих физиологически активных функциональных ингредиентов. Прежде всего, восстановления требуют базовые системы поддержания гомеостаза (водный и минеральный обмен, микробная экология пищеварительного тракта, окислительно/восстановительная система). Их восстановление ведет к уменьшению или полной коррекции иммунного и нейрогуморального дисбаланса и как следствие восстановлению здоровья.

Таким образом, принципиальной особенностью нашего понимания этиопатогенеза МС является то, что мы не считаем, что избыточный вес и ИР- первопричины данного симптомокомплекса. Напротив, именно МС выступает главным предрасполагающим фактором риска ожирения, ГБ, СД-2 и других патологических состояний, традиционно связываемых с ним. Ведущим запускающим механизмом развития МС является длительная (порой начинающаяся еще в утробе матери) недостаточность организма человека во множестве физиологически активных функциональных ингредиентов, требуемых для нормальной жизнедеятельности. Тот факт, что в последние десятилетия в популяции человека среди болезней цивилизации преобладают ожирение, СД-2, ГБ, атеросклероз и ХСН свидетельствует лишь, что в процессе хронической недостаточности макро- и микронутриентов и других функциональных ингредиентов пищевого и эндогенного происхождения истощаются резервы организма, прежде всего, в тех из них, дефицит которых в современных условиях запускает каскад метаболических реакций, в конечном счете, приводящих к нарушениям в регуляторных и физиологических системах, связанных с возникновением, в первую очередь, вышеуказанных заболеваний. Отмечаемое многими специалистами расширение спектра клинических симптомов и заболеваний, ассоциируемых с МС, свидетельствует, что дефицит пищевых макро- и микронутриентов и микроэкологический дисбаланс в пищеварительном тракте все более расширяется и углубляется.

Какие же наиболее существенные изменения произошли в структуре питания, которые привели к массовому хроническому дефициту поступления с пищей крайне необходимых для человека функциональных ингредиентов? Ответ можно получить, если проанализировать данные антропологических исследований пищевых продуктов, пищевых рационов и пищевого поведения человека за последние несколько тысяч лет.

Согласно современным представлениям, организм человека рассматривают как «сверхорганизм» («superorganism»), состоящий из огромного количества эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архибактерий, рост и развитие которого обеспечивается кооперативной работой генов,

локализованных как в хромосомах *Homo sapiens*, так и в геномах тысяч видов симбиотических микроорганизмов [344; 346; 499]. Этот «сверхорганизм» построен из более 2,5 миллионов различных молекул [490]; в нем синтезируется около 100000 различных белков с различными функциями [542], а также десятки и сотни тысяч других простых и сложных соединений.

Для нормального роста и развития человеку требуется свыше 25 тысяч различных нутриентов и физиологически активных соединений (вода, макро- и микробиоэлементы, пищевые волокна, олигосахариды, сахароспирты, изопреноиды, витамины, аминокислоты, пептиды, протеины, нуклеотиды, органические кислоты, фосфолипиды, гликозиды, полиненасыщенные жирные кислоты, лектины и т.д.), которые постоянно поступают с пищей или образуются эндогенно эукариотическими и прокариотическими клетками.

Многочисленные представители перечисленных выше категорий функциональных ингредиентов являются предшественниками или обязательными участниками синтеза и проявлений функциональной активности медиаторов нервных, гуморальных, иммунных, окислительно-восстановительных реакций и других процессов, обеспечивающих работу всех физиологических систем, течение метаболических и поведенческих реакций [229]. Например, для нормального синтеза оксида азота (*NO*) и проявления его эффектов (эндотелиальный спазмолитический фактор, медиатор иммунных ответов, нейротрансмиттер, цитотоксический свободный радикал, сигнальная молекула) требуется обязательное присутствие в организме определенных белков, *L*-аргинина и некоторых других аминокислот, глюкозы, фруктозы, холестерина, ряда жирных кислот, витаминов, фитоэстрогенов, этанола и полифенолов [554]. Для образования коэнзима *Q*₁₀ (важнейшей участник электронного транспорта и окислительного фосфорилирования в митохондриях, протектор липидов всех клеточных мембран, нуклеиновых кислот и белков от окислительной модификации активными формами кислорода) необходимо наличие в организме достаточных количеств тирозина, витаминов *B*₂, *B*₃, *B*₆, *B*₁₂, *C*, фолиевой и пантотеновой кислот, ряда микроэлементов. В метаболизации этого коэнзима принимает активное участие также витамин *E*. С возрастом, при интенсивных нагрузках, оксидативном стрессе, различных заболеваниях, несбалансированном питании, микробиологических нарушениях в пищеварительном тракте недостаток участвующих в синтезе *NO* или коэнзима *Q*₁₀ витаминов, минералов, аминокислот влияет на их количество и активность критическим образом [11]. Продукция индола мелатонина, важнейшего эндогенного адаптогена с широким спектром

положительных эффектов на организм, лимитируется поступлением в организм из пищи и эндогенных источников (микробный синтез) аминокислоты триптофана [97]. Подобных примеров участия тех или иных функциональных ингредиентов в синтезе и проявлениях активности разнообразных нейротрансмиттеров, гормонов, цитокинов и других медиаторов многочисленных метаболических реакций организма человека можно привести достаточно много. В настоящее время наши представления о строении этих физиологически активных биомолекул, механизмах их участия в соответствующих реакциях организма, ассимиляции и диссимиляции на молекулярном и нано-уровнях, к сожалению, еще находятся в зачаточном состоянии. Тем не менее, уже накоплено достаточно данных, свидетельствующих, что функциональные ингредиенты пищевого, эндогенного и микробного происхождения способны активно вмешиваться в транскрипцию генов, стабильность матричных ДНК, их трансляцию и пост-трансляционную модификацию белков. Так, полиненасыщенные ЖК и их различные метаболиты способны напрямую влиять на транскрипцию и трансляцию генов через взаимодействие с ядерными рецепторами и медиаторами транскрипции [490]. Присутствие глюкозы, глутатион пероксидазы стабилизирует *mRNA*, несущую информацию о синтезе синтетазы ЖК; ионы железа в зависимости от концентрации различным образом влияют на стабильность трансферринового рецептора соответствующей *mRNA*. Дефицит определенных аминокислот нарушает синтез белков в рибосомах из-за блокирования связывания *mRNA* с рибосомами и нарушения считывания с матричной РНК соответствующей информации. Посттрансляционная модификация многих белков за счет процессов протеолитического расщепления, фосфорилирования / дефосфорилирования, ацетилирования, ацилирования, метилирования, гликозилирования и других также связана с присутствием соответствующих регуляторных пищевых или микробных компонентов. Дефекты в посттрансляционных механизмах могут приводить к существенным изменениям в функциях, биохимических и поведенческих реакциях различных клеток, тканей, органов и всего организма. Хорошо известно, что те или иные минералы или витамины, выступающие в качестве ко-факторов при связывании с белками, влияют на превращение неактивного апофермента в активный фермент. Количество последнего и его активность в значительной степени определяется спектром и количественным содержанием этих ингредиентов в организме, а также их физико-химическими и иными характеристиками [361]. Так, от степени обеспеченности организма фолиевой кислотой и витамином *B12* зависит уровень гомоцистеина в плазме крови; сниженное количество гомоцистеина благоприятно

сказывается на здоровье человека; напротив повышенное его образование ассоциирует с развитием атеросклероза. Таким образом, есть все основания полагать, что здоровье конкретного человека определяется не только генетической предрасположенностью, возрастом, но и обеспеченностью организма человека множеством простейших физиологически активных субстанций, количество и спектр которых определяется пищевым рационом и состоянием его симбиотической, прежде всего, кишечной микрофлоры.

Традиционно считалось, что основным источником необходимых человеку физиологически активных функциональных ингредиентов является пища. Для удовлетворения нормальных потребностей в физиологически активных ингредиентах взрослому человеку, находящемуся на обычном рационе, необходимо потреблять пищевые продукты в энергетическом отношении эквивалентные примерно 5000 ккал/день. Однако современный человек из-за уменьшения физической активности вынужден ограничивать свою потребность в энергии 2000-2500 ккал/день [30]. Данные последних лет убедительно свидетельствуют, что с обычной смешанной диетой современный человек не получает и половины необходимых, прежде всего, минорных соединений. Возможно, именно поэтому в последние годы все большее внимание уделяется исследованию микробиоты пищеварительного тракта как источнику разнообразных функциональных ингредиентов (табл.45).

Таблица 45. Главные источники нутриентов и других физиологически активных ингредиентов для человека

<ul style="list-style-type: none">• ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ, количественный и качественный состав функциональных ингредиентов которых зависит от:<ul style="list-style-type: none">– физико-химических и биологических характеристик почвы;– условий хранения сельскохозяйственного сырья;– технологии пищевых продуктов; количества и спектра используемых продуктов питания;– финансовых возможностей потребителя;– пищевого поведения, национальных и индивидуальных привычек и т.д.• МИКРОБИОТА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Таблица 46. Негативные последствия индустриализации сельского хозяйства и некоторых современных технологий пищевых продуктов

Резкое сокращение спектра пищевого сырья, используемого для изготовления пищевых продуктов
• Повышенное содержание в пищевых продуктах искусственно созданных человеком соединений

•Повышенное потребление природных соединений с потенциальными негативными эффектами на организм человека

Прежде всего, современная высокоорганизованная система жизнеобеспечения и индустриализация сельского хозяйства в промышленно развитых странах привели к резкому сужению спектра сырьевых источников, используемых для изготовления пищевых продуктов. Наши предки употребляли в небольших количествах, но достаточно широкий спектр растительных продуктов питания (коренья, орехи, плоды, зелень, грибы, ягоды, зерновые и т.д.). Иногда они рыбачили, охотились и ели мясо. Поэтому их диета по сравнению с пищей современного человека содержала небольшое количество животных белков и жиров. Но они в два раза больше употребляли различных минеральных солей, в четыре-десять раз - пищевых волокон, в десятки раз – антиоксидантов. Напротив, наш современник в 10-20 раз больше употребляет солей натрия, в четыре раза насыщенных ЖК. Соотношение $\omega - 6$ к $\omega - 3$ ЖК в пищевых продуктах, используемых нашими предками, было 2 : 1. У современных эскимосов это соотношение равняется 1 : 1; у жителей других прибрежных стран оно может достигать 10 : 1. Например, у коренного населения Японии в настоящее время это соотношение близко к 12 : 1. У жителей современных континентальных государств соотношение этих кислот в пище порой может достигать 50 : 1 [415]. Вместо сотен растений и животных, употребляемых нашими предками в пищу, свыше 80% современных людей обходятся лишь 18-20 видами сырья животного и растительного происхождения; другие сырьевые источники не используются основной массой населения или применяются редко и в неадекватных количествах. Заметными изменениями в диете современного человека явилось повышенное потребление животных насыщенных жиров, рафинированных продуктов питания, а также резкое увеличение потребления зерновых и клубневых растений, имеющих высокое содержание легкоусвояемых углеводов. Особенностью современной диеты является массовое использование в пищевом рационе продуктов, изготовленных на основе ограниченного спектра растительного и животного сырья, полученного с использованием разнообразных удобрений, пестицидов, антибиотиков, гормонов и других искусственно созданных человеком химических соединений.

Многие «дикие» фрукты и овощи, а также «дикие» наземные и морские животные имеют значительно более высокие количества микронутриентов (витамины, ПНЖК, пищевые волокна, гликозиды и другие), чем те, которые выращены с использованием промышленных технологий. Например, содержание подкожного жира у диких травоядных в среднем в 7 раз меньше, а ПНЖК почти в 5 раз выше, чем у домашних представителей

тех же видов [95; 415]. Применяемое на протяжении последних 150-200 лет промышленное производство сельскохозяйственной продукции резко ограничило число культивируемых растений и животных. Например, на долю пшеницы, риса, картофеля и кукурузы приходится примерно 75% всей потребляемой человеком пищи. В 1985 году рис составлял от 23 до 50% рациона для двух млрд. человек. 80% животной пищи населения современного мира обеспечивают говядина и свинина. [95]. Потребление сахаросодержащих пищевых продуктов в период с 1970 по 1990 годы увеличилось с 120 до более 160 фунтов на одного жителя США (1 фунт=0,45 кг) [415]. В 2005 г в мире было произведено 2228 млн. т пшеницы, ржи, ячменя, риса, овса, кукурузы и риса; среднее душевое потребление зерновых достигло 379 кг/год (в Австралии, Венгрии, Канаде, США, Франции оно превысило 1000 кг) [56]. У современных людей, эволюционно адаптированных генетически и фенотипически к пище с низким содержанием этих макронутриентов, рационы питания с повышенным содержанием жиров и простых углеводов вне всякого сомнения способны вызывать разнообразные метаболические нарушения.

Из-за истощения почв заметно снизилось содержание в сельскохозяйственном сырье натуральных функциональных пищевых ингредиентов. По данным американских исследователей 80% почв США в настоящее время не способны удовлетворить потребности сельскохозяйственных культур в минералах и их комплексах. Для повышения урожайности и борьбы с вредителями сельского хозяйства человек искусственно вводит в почву или обрабатывает выращенные культуры разнообразными химическими соединениями, которые аккумулируются в сельскохозяйственном и животном сырье, а затем проникают в готовые продукты питания и в организм человека.

Из-за высокой «химизации» сельского хозяйства в сырье и готовых продуктах резко повысилось количество токсических компонентов и добавок, оказывающих на человека негативные эффекты. Многие современные технологические приемы хранения, переработки сырья и изготовления современных продуктов питания также дополнительно еще в большей степени сузили спектр и количество необходимых человеку нутриентов и, напротив, привели к попаданию в пищевые продукты многих искусственных соединений с теми или иными потенциально негативными эффектами. В 1985 году человек, например, ежедневно уже получал с пищей до 15 г различных искусственно созданных технологических добавок (красители, консерванты, пеногасители и т.д.). 98% всего объема пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве, поступают в воздух, воду, пищевые продукты и через них в организм человека [95; 143; 415].

Велики потери многих необходимых пищевых ингредиентов при приготовлении пищи. Современные приемы обработки пищевых продуктов как для непосредственного их потребления в пищу, так и для длительного хранения также отрицательно отражаются на диете нашего современника. Термическая, физическая и химическая обработка пищи в значительной степени снижает ее питательную ценность, разрушает многие ключевые компоненты, которые нужны для функционирования его пищеварительной системы и других органов и тканей. Например, в процессе термической обработки разрушается от 5% до 80% растительных антимутагенных субстанций. Гидрогенизация рыбьего жира сопровождается удалением из конечного продукта до 90% ω - 3 ЖК. Часто из-за технологической целесообразности, в ущерб полезности для здоровья, расширяются посевы и выращивание тех растений и животных, продукты из которых лучше сохраняют органолептические свойства, но теряют важные для организма человека легко разрушаемые пищевые компоненты. Так, при выращивании масляничных культур предпочтение отдают тем растениям, в масле которых больше содержится жиров, относящихся к классу ω - 6, а не ω - 3, поскольку последние быстрее окисляются и придают продукту испорченный вкус. При этом не принимается во внимание, что именно последняя группа ПНЖК наиболее важна для функционирования всех клеток органов и тканей человека и дефицит именно этого класса ПНЖК является фактором риска МС.

К негативным последствиям индустриализации сельского хозяйства и современных технологий пищевых продуктов следует отнести также повышенное поступление в организм человека также тех природных пищевых компонентов, которые в малых количествах не вызывают побочные эффекты, однако при поступлении в организм в высоких концентрациях проявляют различное токсическое действие. Так известно, что у многих бобовых растений (соя, фасоль и другие) содержание лектинов может достигать 1-2% общего белка. Некоторые лектины, присутствующие в бобах этих растений (фитогемаагглютинин-ФГА) в больших концентрациях обладают выраженным токсическим действием на живые организмы. Например, кормление крыс исключительно белками фасоли, содержащими большие количества ФГА (0.8-1.0 г/кг массы тела), приводило к их гибели в течение нескольких дней. Тот факт, что данный эффект не наблюдался у безмикробных животных, получавших фасолевую диету, свидетельствует об активном участии микроорганизмов кишечника в реализации токсического действия лектинов фасоли [172]. Уже указывалось, что повышенное поступление лектинов с продуктами питания на основе зерна пшеницы или фасоли нарушает синтез инсулина и способствует развитию СД. Включение в пищевой рацион продуктов питания с повышенным содержанием жира и сахара из-за выраженного раздражения вкусовых

рецепторов в полости рта заметно увеличивает продукцию инсулина клетками поджелудочной железы и уровень сывороточных триглицеридов. Употребление жителями Африки и Малайзии больших количеств корнеплодов маниоки (кассавы), содержащих цианогенный гликозид линамарин, нарушает усвоение йода, выработку гормонов щитовидной железы и приводит к развитию зоба и нарушению энергетических процессов [95]. Проспективное исследование на протяжении 20 лет более 84 тыс. лиц женского пола в возрасте 34-59 лет без хронических заболеваний в анамнезе показало, что длительное потребление ими значительных количеств картофеля предрасполагало развитию СД- 2 [359].

Готовые продукты питания одинакового химического состава нередко различаются по структурной и пространственной изомерии или изотопному составу (цис- и транс-изомеры жирных кислот, *D*- и *L*- изомеры сахаров, органических кислот, аминокислот, α -, β -, γ - изомеры *D*-сахаров и т.д.). Содержание необычных соединений обычно невелико. Но при потреблении продуктов в больших количествах или при использовании ряда технологических приемов их изготовления, пропорция необычных изомеров, поступающих в организм, может достигать значительных величин. В этом случае они способны оказывать на человека эффекты, не свойственные обычным соединениям. Так, гидрогенизация растительных масел приводит к превращению цис - изомеров в транс-изомеры (в маргаринах последние могут составлять до 50% от всех ЖК). Необычные изомеры не участвуют в реакциях, в которые вступают обычные соединения; они не превращаются в обычные метаболиты, но способны подавлять метаболизацию обычных соединений. Все это может создавать предпосылки к возникновению дефицита многих важнейших соединений и нарушению жизнедеятельности организма человека [112]. Для установления роли необычных изомеров, поступающих с пищей в организм человека или образующихся эндогенно, в развитии метаболических нарушений необходимо более детально исследовать сколько таких необычных соединений приходится на отдельного человека и сравнить полученные величины с частотой алиментарно связанных заболеваний.

Изменилась социальная структура населения; значительные слои населения переселились в крупные промышленные центры и перестали участвовать в непосредственном производстве продуктов питания. Интенсификация сельскохозяйственного производства за счет использования удобрений, гербицидов, фунгицидов привела к тому, что многие продукты питания по количественному содержанию тех или иных жизненно необходимых пищевых субстанций стали в десятки и более раз уступать тем продуктам, которые производились по традиционной технологии.

Отсюда становится понятным все возрастающая тенденция перехода городского населения экономически развитых стран на так называемое «органическое питание». Это питание предусматривает включение в пищевой рацион таких пищевых продуктов, в производстве которых используется сырье, полученное без применения любых искусственно созданных удобрений и других традиционных химикалий, повышающих урожайность растений и продуктивность домашних животных.

Широкое распространение предприятий общественного питания, также как и массовое использование в ежедневном рационе современного человека продуктов типа «фаст- фуд» еще в большей степени обедняет продукты питания витаминами и другими функциональными пищевыми субстанциями.

Таким образом, представленные выше материалы дают основание сделать вывод, что современные приемы ведения сельского хозяйства в значительной степени нарушили обеспеченность человека многими физиологически важными нутриентами и функциональными ингредиентами, поступающими с продуктами питания.

В процессе эволюции у человека, как и у других симбиотических эукариотических организмов, возникла и совершенствовалась дополнительная система обеспечения недостающими нутриентами и физиологически активными соединениями. Таковой является его симбионтная кишечная микрофлора. Вклад кишечной микробиоты в пищевой статус человека долгое время игнорировался. Между тем, данные последних лет, убедительно показали, что кишечная микрофлора активно участвует в поддержании его пищевого гомеостаза (таблицы 3-5). Все компоненты пищи, которые не подверглись метаболизации в тонком кишечнике, являются потенциальными субстратами для микроорганизмов, присутствующих в толстой кишке [236; 292; 457]. Исследования метаболизации различных гликанов показали, что кишечная микробиота, благодаря продукции широкого спектра гликолитических ферментов, способна подвергать деградации разнообразные простые и сложные углеводсодержащие соединения. Дефицит макро- и микронутриентов в пищевых продуктах компенсируется их синтезом симбионтной микробиотой за счет переработки эндогенных и пищевых сырьевых источников. Выявлены взаимно регулирующие информационные обмены на молекулярном уровне между микроорганизмами и эпителиальными клетками кишечника. На модели безмикробных мышей и гнотобионтов, колонизируемых определенными штаммами бактериоидов, при использовании диеты, содержащей простые сахара и сложные полисахариды, показано, что фиксация этих бактерий к пищевым частицам, эпителиальным клеткам и полисахаридному матриксу слизистой кишечника определяется гликан специфическими белками, расположенными на наружной мембране бактерий. При

этом тип этих белков, также как и химический состав мукозного слоя на поверхности слизистой кишечника детерминируется совместно генами клеток хозяина, генами бактерий и пищевыми субстратами, присутствующими в конкретном биотопе пищеварительного тракта. Избыток многих биологически активных ингредиентов (например, химические элементы, гликозиды, лектины) аккумулируется симбионтной микрофлорой, которая в этом случае выступает в качестве первичного депо, или они разрушается микроорганизмами с последующим выведением конечных или промежуточных продуктов метаболизма из организма. Состав и стабильность симбиотической системы «хозяин и его микрофлора» в пищеварительном тракте человека находится в динамическом равновесии, которое зависит от нутриентного состава окружающей среды в месте обитания микроорганизмов [232; 233; 512]. Анализ роли симбиоза и кооперативных процессов в эволюции на уровне отдельных клеток, простейших и сложных эукариотических организмов [182], позволяет прийти к заключению, что симбиотическая микробиота в течении длительного периода времени отбирала и совершенствовала те морфологические формы эукариотических организмов (включая *Homo sapiens*), которые в наибольшей степени позволяли сохраняться первым наиболее древним микробиоценозам, возникшим на Земле в конкретных биогеохимических провинциях и экобиологических условиях.

Таким образом, есть все основания утверждать, что обеспечение любых сложных эукариотических организмов (включая *Homo sapiens*) необходимыми нутриентами и другими физиологически активными ингредиентами зависит от того, насколько хорошо организм хозяина обеспечивается сбалансированным питанием и от состояния его симбиотической микрофлоры. При этом увеличение потребления продуктов растительного происхождения, в особенности овощей и зелени, содержащих значительные количества целлюлозы и других неперевариваемых пищевых волокон, является обязательным фактором замедления всасывания глюкозы из кишечника, предотвращения развития гипергликемии, ИР, ожирения и разрыва причинно-следственной связи между этими клинико-лабораторными проявлениями метаболических нарушений энергетического обмена и МС.

Благодаря разветвленной и скоординированной системы кооперации, система «хозяин –его микрофлора» работает как единое целое в интересах организма человека, компенсируя соответствующий дефицит либо за счет увеличения поступления пищевых ингредиентов с пищей, либо за счет микробной деструкции десквамированного эпителия, компонентов пищеварительных соков, мукозного слоя, биомассы умерших микроорганизмы и т.д. [200; 229; 234; 502; 504]. Следует согласиться с известным

специалистом в области геохимической экологии болезней В.Л.Сусликовым [192], что «потребности всех живых организмов биосферы в дыхании, питании, обмене веществ и размножении обеспечиваются никогда не прекращающимся потоком атомов химических элементов из космоса, атмосферы, литосферы и гидросферы через специфические микробиоценозы в живое вещество и обратно». Симбионтная микрофлора кишечника человека - это своеобразный трофический гомеостат, обеспечивающий разрушение избыточных компонентов пищи и образование недостающих продуктов [191].

Широкое применение антимикробных и антисептических средств, антидепрессантов, противоопухолевых, антигистаминных и других фармакологических препаратов, технологических пищевых добавок, поступление с пищевыми продуктами и питьевой водой солей тяжелых металлов, промышленных загрязнителей, радиация и другие стрессовые агенты и их комплексы вызывают глубокие нарушения микробной экологии человека и разбалансировку тех функций кишечной микрофлоры, которые связаны с поддержанием пищевого гомеостаза [232; 241].

Таким образом, дефицит поступления многочисленных пищевых нутриентов и других физиологически активных ингредиентов в комплексе с микрoэкологическим дисбалансом в желудочно-кишечном тракте, нередко на протяжении нескольких поколений, сопровождается резким снижением адаптационного потенциала человека, в особенности в стрессовых ситуациях, наиболее истощающих резервы организма. Хронический дефицит в сотнях и тысячах биологически активных функциональных ингредиентов («пищевой дисбаланс») следует рассматривать в качестве ведущего пускового механизма многих современных экологических, медицинских и социальных нарушений и негативных последствий: изменение этиологической структуры инфекционных заболеваний, расширение спектра и увеличение числа случаев традиционных и новых «болезней цивилизации», изменение поведенческих реакций (в том числе пищевое поведение), фармакокинетики и биотрансформации лекарств и других соединений, формирование новых микробных сообществ в организме человека, селекция штаммов с атипичными свойствами, эндогенное образование в процессе метаболизации пищевых и эндогенных субстратов необычных промежуточных и конечных продуктов, извращающих нормальное течение большинства физиологических реакций и биохимических процессов. Из сказанного становится понятным, почему наиболее глубокие изменения липидного обмена, нарушения функции щитовидной железы, распространенность ИМ, АГ, СД выявлялись у жителей, постоянно проживающих в регионах Российской Федерации, относящихся к зонам эколого-биогеохимического бедствия (с аномальными соотношениями 19 наиболее изученных в плане их воздействия

на здоровье макро- и микроэлементов в водно-пищевых рационах). У этих же жителей одновременно отмечались и наиболее выраженные нарушения в кишечной симбиотической микрофлоре [191].

Для снижения риска заболеваний (прежде всего, МС и его последствий в виде атеросклероза, ожирения, СД-2 и других), причинно-следственно ассоциированных с дефицитом макро- и микронутриентов в пищевом рационе и микробиологическими нарушениями в желудочно-кишечном тракте, более 20 лет назад возникла и успешно развивается научная концепция «Функциональное питание» [229; 238; 241]. С современных позиций под этим термином понимают включение в обычный рацион питания таких пищевых продуктов, которые при систематическом употреблении помимо общей пищевой ценности, позволяют сохранять или восстанавливать пищевой гомеостаз человека и одновременно поддерживают или вызывают коррекцию его микробиологического статуса. Грамотное и эффективное использование концепции «Функциональное питание» позволяет улучшать физическое и психическое здоровье человека и снижать риск алиментарно обусловленных заболеваний.

В настоящее время реализация концепции «Функциональное питание» находится на самом раннем этапе своего развития. Подавляющее большинство исследователей и технологов, работающих в этом направлении, имеют недостаточное представление о количестве и спектре функциональных ингредиентов, в которых нуждается современный человек для обеспечения нормальной его жизнедеятельности, и о макро- и микромолекулярных механизмах, посредством которых осуществляется реализация позитивных эффектов соответствующих функциональных ингредиентов или их комплексов (табл. 47).

Таблица 47. Факторы, влияющие на функциональные свойства и биоусвояемость физиологически активных ингредиентов [233; 544]

<p>1. Физико-химические характеристики ингредиента</p> <p>а. Молекулярная структура (<i>L</i>- или <i>D</i>-формы, α-, β- или иные формы молекулы; валентность и изотопное состояние химических элементов, входящих в структуру функционального ингредиента и т.д.)</p> <p>б. Растворимость, дисперсность, связи с лигандами макро- и микронутриентов</p> <p>в. Состояние окисления</p> <p>г. Взаимодействие с другими компонентами (усилителями и ингибиторами эффекта ингредиента)</p> <p>д. Конкуренция за специфические транспортные белки или места абсорбции</p> <p>2. Физиологические условия, связанные с организмом хозяина</p> <p>а. Кислотность в желудке</p> <p>б. рН и редокс потенциал в просвете кишечника</p> <p>в. Метаболическая активность кишечных соков</p> <p>г. Перистальтика кишечника</p> <p>д. Пищеварительный и физиологический статус (возраст, пол, беременность, лактация и т.д.)</p>
--

е. Различные стрессовые факторы

ж. Наследственные дефекты

3. Состояние симбиотической микрофлоры пищеварительного тракта

4. Условия хранения сырья и технологии пищевых продуктов

А. рН гидролитических процессов

б. Температура обработки

в. Энзиматический гидролиз или микробная ферментация

г. Условия и приемы сепарации

д. Условия и приемы хранения

е. Присутствие кислорода, воздействие света, окислительно-восстановительные процессы в сырье и готовом продукте

5. Другие факторы

Для научно-обоснованного конструирования БАД и ФПП необходимо, прежде всего, иметь современную аналитическую базу, позволяющую экспрессно и с достаточно высокой точностью оценивать сырье, готовые пищевые продукты, биологический материал, взятый у человека, на количественное содержание в них широкого спектра функциональных ингредиентов и их физико-химические характеристики, влияющие на их биоусвояемость и функции. Следует расширить объем исследований с целью выяснения реального вклада продуктов питания и эндогенных сырьевых источников в обеспечение человека определенными функциональным микронутриентами. Важно установить, какие функциональные ингредиенты пищевого и эндогенного (клеточного и микробного) происхождения и при каких условиях способны оказывать на организм человека наиболее отчетливые благоприятные (или негативные) эффекты (табл.48-49).

Таблица 48. Некоторые направления работы, позволяющие успешно реализовать концепцию «Функциональное питание» в России

- Создание реально работающих федеральных и региональных программ по реализации концепции «Функциональное питание» для поддержания здоровья и снижения риска заболеваний
- Создание общественных организаций и независимой сети аналитических лабораторий для мониторинга за реализуемыми на рынке традиционными продуктами питания, ФПП и БАД на предмет количественного содержания и активности присутствующих в них функциональных ингредиентов
- Исследование молекулярных механизмов взаимодействия широкого спектра функциональных ингредиентов с клетками и тканями организма с использованием современных приемов нутригеномики, протеомики, метаболомики и т.д.
- Создание современной промышленной базы по производству наиболее перспективных функциональных ингредиентов (растворимых пищевых волокон, пребиотиков, биомикроэлементов, антиоксидантов, лектинов и др.)
- Поиски новых источников и увеличение промышленного производства известных функциональных пищевых ингредиентов
- Разработка нанотехнологий по направленной доставке функциональных ингредиентов в различные отделы пищеварительного тракта, к соответствующим клеточным и субклеточным мишеням
- Конструирование и опережающее производство ФПП для женщин в детородном возрасте, беременных, детей дошкольного и школьного возраста, студентов, лиц

пожилого возраста, для коррекции микроэлементного, микроэкологического и антиоксидантного статусов, поддержания психической, физической и спортивной формы

- Создание оборудования и технологий, максимально сберегающих функциональные ингредиенты в сырье и готовых к употреблению пищевых продуктах
- Подготовка и переподготовка кадров в области производства и применения ФПП

Тблица 49. Вопросы, которые следует решать конструкторам и технолагам, прежде чем они приступают к созданию конкретных функциональных продуктов питания

- Какие проблемы со здоровьем в наибольшей степени волнуют сегодняшнего покупателя?
- Какие модельные системы *in vitro* и *in vivo* позволят наилучшим образом выяснить наличие и механизмы позитивного эффекта функциональных ингредиентов на физиологические функции и метаболические реакции?
- Какие биологические маркеры в организме человека позволяют наилучшим образом выявлять позитивное воздействие соответствующего функционального ингредиента на ту или иную функцию и метаболическую реакцию и как оценить степень выраженности этого действия?
- Какие факторы влияют на биоусвояемость и эффективность конкретного функционального ингредиента при его поступлении в пищеварительный тракт?
- Какие технологии функциональных продуктов питания позволяют в наибольшей степени сохранить биологическую активность функционального нутриента и обеспечить его благоприятный эффект на организм человека?
- В каких дозах, формах и в каких сочетаниях с другими соединениями используемые функциональные ингредиенты при длительном применении не будут проявлять побочные эффекты?

Не вызывает сомнения, что в ближайшие годы включение ФПП в рационы питания населения для снижения риска МС и ассоциируемых с ним заболеваний будет одним из наиболее приоритетных направлений современной нутрициологии и медицины.

Количество и перечень подобных продуктов питания и входящих в них функциональных ингредиентов для профилактики этого симптомокомплекса будут увеличены многократно.

При конструировании ФПП, направленных на предотвращение МС, в первую очередь, следует обращать внимание на содержание в них таких биодоступных пищевых функциональных ингредиентов, которые наиболее оптимально обеспечивают работу первичных (базовых) систем сохранения гомеостаза (водный, микроэлементный баланс, микроэкологическая и оксидантно/антиоксидантная системы). С учетом роли кишечной симбионтной микробиоты в поддержании нутритивного гомеостаза все большую актуальность будут приобретать пробиотические ФПП для использования большинством населения или специализированными контингентами. Направленная манипуляция составом микробиоты пищеварительного тракта позволит обеспечивать баланс и

жизнедеятельность «полезных» микроорганизмов и образуемых ими соединений, регулировать энергетический обмен у всех, кто склонен или страдает ожирением, СД- 2 и другими патологическими состояниями, ассоциированными с МС. Организация криогенных банков для длительного хранения симбиотических микробиоценозов отдельных людей позволит организовать производство аутопробиотиков направленного действия для отдельных индивидов, проживающих в конкретных условиях среды обитания. Все активнее следует внедрять в жизнь ФПП, обогащенные пребиотическими субстанциями, селективно утилизируемыми представителями «хорошей» микрофлоры. Поиски и идентификация симбиотических бактерий, участвующих в обеспечении человека конкретными макро- и микронутриентами из эндогенных источников позволят создавать новые типы пробиотических ФПП (метабиотики) со специфическими предсказуемыми метаболическими эффектами.

Чем раньше в пищевой рацион будут включены специально подобранные ФПП, тем больше шансов, что функциональные нарушения не примут необратимый характер и риск развития МС и связанных с ним заболеваний будет максимально снижен. Создание резервов функциональных ингредиентов и повышение адаптационного потенциала за счет организации сбалансированного питания и своевременного становления нормальной кишечной микрофлоры следует начинать еще в период внутриутробного развития и раннего постнатального периода. В зрелый период жизни человека необходимо постоянно поддерживать необходимый уровень резервов за счет потребления ФПП, содержащих спектр и количество нутриентов и функциональных ингредиентов, максимально адаптированных к его возрасту, полу, образу жизни и условиям проживания и профессиональной деятельности. Отказ от вредных привычек, физическая адекватная нагрузка, ограничение негативных стрессовых воздействий еще в большей степени позволит предотвращать риск ожирения, СД-2, ГП, атеросклероза, ХСН.

Первоочередное обеспечение женщин в детородном возрасте, а также каждой беременной и кормящей женщины и детей (в наиболее критические периоды их постнатального развития) индивидуальным сбалансированным питанием, является наиболее перспективным и эффективным способом управления здоровьем детей и будущих взрослых людей. Принципиально важным является разработка и массовое использование ФПП для старших возрастных групп населения, поскольку это позволит компенсировать неблагоприятную демографическую ситуацию и увеличит длительность их активной жизни и трудоспособности, а также лиц, которые, в силу своей профессии, постоянно сталкиваются с экстремальными ситуациями (спортсмены, военнослужащие, бизнесмены и т.д.). Меняя содержание и соотношение поступающих с пищей специально

подобранных нутриентов, можно модулировать практически все жизненные процессы, происходящие в организме человека, прямо или опосредованно воздействуя на клеточные рецепторы, процессы всасывания, накопления и выделения, продукцию микробных и клеточных регуляторных метаболитов и катализаторов обменных процессов, рост и развитие, физиологические функции и поведенческие реакции. Не вызывает сомнения, что реализация в России концепции «функциональное питание» в полном объеме повысит адаптационный потенциал российского населения, его резервные ресурсы и устойчивость к воздействию стрессовых агентов физической, химической, биологической и социальной природы и их комплексов. ФПП обеспечивают беспрецедентную возможность компенсации дефицита физиологически активных нутриентов в продуктах питания, сохранения и восстановления кишечной микрофлоры, то есть тех факторов, которые в наибольшей степени ответственны за пищевой гомеостаз человека, улучшение здоровья и снижение риска заболеваний [229; 230]. В настоящее время имеются все возможности для конструирования такого рациона питания, который будет содержать физиологически активные функциональные нутриенты, в наибольшей степени способствующие позитивной экспрессии генов и реализации всех связанных с ними процессов, вовлеченных в регуляцию углеводного и липидного обменов, энергетического гомеостаза, снижающих уровень глюкозы, ТГ, массы тела, нормализующих АД и улучшающих чувствительность к инсулину.

Успешное решение поставленных задач по профилактике МС в последующем позволит использовать отработанные на практике принципы и технологии и для организации производства ФПП для уменьшения частоты распространения и других «болезней цивилизации» (новообразования, стрессобусловленные заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, бесплодие и т.д.).

Таким образом, обеспечение современного человека хорошей питьевой водой, индивидуально подобранными ФПП и БАД, разработанных с учетом половой, расовой, национальной и возрастной принадлежности, условий проживания и работы, экологического паспорта территории, физиологического состояния или характера предболезни, а также последних достижений молекулярной биологии и нанотехнологии, является стратегическим направлением современной пищевой биотехнологии и медицины. Его успешная реализация позволит в 21 веке заметно увеличить среднюю продолжительность жизни, длительно сохранять физическое, духовное, социальное и нравственное здоровье, активную жизнь у пожилых и рождение здорового поколения. Задачи сохранения здоровья и снижения риска наиболее распространенных заболеваний с использованием продуктов функционального питания столь масштабны, что для их

решения потребуется объединение усилий специалистов различного профиля, а также привлечение умственных, технических и финансовых ресурсов всего человечества.

Литература

1. Авдеева М.В., Щеглова Д.В. Диагностика артериальной гипертензии во время беременности // Сердце, 2006, т.5, №4, 187-189
2. Агаджанян Н.А., Труханов А.И., Шендеров Б.А. Этюды об адаптации и путях сохранения здоровья. М.: Сирин, 2002, 156с.
3. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Ермакова Н.В., Торшин В.И. Основы физиологии человека. М. Изд-во РУДН, 2000. 408 с
4. Агеев Ф.Т., Ощепкова Е.В., Орлова Я.А. Современные технологии обследования и ведения больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике // Сердце, 2007, т. 6, №3, 124-126
5. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность, 2005, т.7, № 2, 52-78
6. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // CONSILIUM MEDICUS. 2003, т. 5, № 9, 509-513
7. Аметов А.С. Тиоктаcid-новые возможности терапии новой таблетированной формой тиоктовой кислоты быстрого высвобождения //Трудный пациент. 2006, т. 4, № 7. Репринт
8. Ангелина М.А. Ожирение. В кн. Метаболический синдром (ред.Г.Е.Ройтберг). М., МЕДпресс-информ, 2007, 83-102
9. Ангелина М.А. Эндотелиальная дисфункция. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е. Ройтберг). М. МЕДпресс-информ, 2007, 111-129
10. Андреева Е.Н., Карпова Е.А. Репродуктивная функция женщин и ожирение // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 162-187
11. Антиоксидантный препарат КУДЕСАН. Применение в кардиологии. Часть 3. Москва. «Медпрактика-М». 2007. 56 с
12. Арзамасцева Н. Е., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г. и др. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2 типа (по результатам программы РЭМБО) // Журнал сердечной недостаточности, 2006, т. 7, № 4: 194-199
13. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний-интерполяция на Россию // Сердце, 2002, т.1, № 3: 109-112
14. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце, 2004, т. 3, № 1: 36-40
15. Арутюнов Г.П. Витамины С, Е и β-каротин в терапии больных ИБС. Крах иллюзий и формирование нового стандарта.// Сердце, 2002, т. 1, № 2: 135-136
16. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Хадышьян Г.Г. Немедикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Сердце. 2005. т. 4, № 5: 268-272
17. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Р.А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная Недостаточность, 2005, т. 6, № 5: 176-180
18. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и

генерализации системного воспаления // Журнал Сердечная Недостаточность, 2003, т. 4, № 5: 256-260

19. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Рылова Н.В. и др. Применение сбалансированной смеси «Пептамен» для энтерального питания в лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (пилотное исследование) // Журнал Сердечная Недостаточность, 2002, т. 3, № 5: 221-225.

20. Арутюнов Г.П., О.И. Костюкевич. Питание больных хронической сердечной недостаточностью. Проблемы нутритивной поддержки. Решенные и нерешенные аспекты // Журнал Сердечная Недостаточность, 2002, т. 3, № 5, 245-248

21. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Витаминно-минеральные комплексы в терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений. В кн.: Витаминотерапия и профилактика сахарного диабета. М. АКВИОН. 2007, 4-16

22. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Инсулинотерапия сахарного диабета на современном этапе // Лечащий врач, 2006, N 2, 24-27

23. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В., Котешкова О.М. Коррекция углеводного и липидного обмена при сахарном диабете Дибикором // Медицинский вестник. № 9 (352), 7 марта 2006 г

24. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.Б. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета. Качество жизни. Медицина. 2003, №1, 10-15

25. Батмангхелидж Ф. Вода - натуральное лекарство от ожирения, рака, депрессию. 2005а. Мн. ООО «Попурри», 368 с

26. Батмангхелидж Ф. Вода для здоровья. 2005а, ООО «Попурри», 288 с

27. Батмангхелидж Ф. Ваше тело просит воды. 2005б, ООО «Попурри», 208 с

28. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. 2006. М. ГЭОТАР-Медиа, 432 с

29. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Григорьев В.Ю. и др. Фармакоэкономический анализ применения левосимендана у больных с тяжелой деконспенсированной хронической сердечной недостаточностью // Журнал Сердечная Недостаточность, 2006, т. 7, N 1, 32-38

30. Белоусов Ю.Б., К.Г.Гуревич. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // Consilium Medicum, 2003, т.5, N9, 528-534

31. Белоусов Ю.Б., Э.Б. Тхостова. Классы гипотензивных препаратов: стратегия и тактика выбора первого препарата. // Сердце, 2002, т.1, №5, 220-226

32. Белякова Н.А., Мазуров В.И., С.Ю.Чубриев. Метаболический синдром. Часть 1. История вопроса и терминология // Эфферентная терапия. 2000. N 2. 3-15

33. Бессесен Д.Г., Кушнер Р.(редакторы). Избыточный вес и ожирение. 2004. М. Бином.

34. Бюл Е.А., Оленева В.А., Шатерников В.А. Ожирение. М. Медицина, 1985, 190 с

35. Бикбулатова А., Безуглый А. Коррекция ожирения у мужчин. Les Nouvelles Esthetiques (Русское издание), 2004, №6, 102-104

36. Бондаренко В.М. Метаболические пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микрoэкологических нарушениях // Consilium Medicum. 2005, т. 7, № 6,

37. Брагинцева Л.М. и др. «Флоравит» - биологическая активная добавка третьего тысячелетия. М. 2000, 29с

38. Бутрова С.А. Метаболический синдром // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 44-78

39. Бутрова С.А. Терапия ожирения // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 381-409

40. Былова Н.А. Вес ребенка при рождении как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у ребенка и матери // Сердце, 2006, т.5, N 7, 353-354

41. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. и др. Натрийуретические пептиды и хроническая сердечная недостаточность у больных артериальной гипертензией // Журнал Сердечная Недостаточность, 2007, т. 8, № 3, 142-143
42. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н., Бондаренко В.М. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты // Жкрн. Микробиол., 2005, № 5, 108-114
43. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е. и другие. Артериальная гипертония беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению // Лечащий врач, 2006, №3, 18-22
44. Вознесенская Е.Г. Типология нарушений пищевого поведения и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 237-274
45. Воронин А.А., Тараненко Л.А., Сидоренко С.И. Лечение дисбактериоза кишечника у детей, больных сахарным диабетом // Антибиотики и химиотерапия. 1999. т. 44, № 3, 17-21
46. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Влияние депрессии на риск возникновения артериальной гипертензии у мужчин // Кардиология. 2005, №6, 42-46
47. Гиляревский С.Р. Влияние препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на риск развития сахарного диабета // Сердце, 2007, т. 6, № 1, 33-37
48. Гиляревский С.Р. Новые данные о тактике применения гипотензивных препаратов // Сердце, 2006, т.5, N4, 216-221
49. Гиляревский С.Р. Эффективность применения блокаторов рецепторов АП при метаболическом синдроме // Сердце, 2005, т. 4, № 6. Репринт 2005
50. Гиляревский С.Р. Парадоксы диетических подходов к профилактике ишемической болезни сердца // Сердце, 2002, т.1, №2, 128-134
51. Гинзбург М.М., Крюкова Н.Н. Ожирение, Москва, 2002
52. Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Крюков Г.С. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. Самара, Парус, 2000. 160с
53. Гичев Ю.Ю., Ю.П.Гичев. Руководство по биологически активным пищевым добавкам. Изд-во "Триада-Х", Молсква. 2001, 30-82
54. Глинкина И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2 типа // Лечащий врач, 2006, N 2, 28-32
55. Глушанова Н.А., Шендеров Б.А.. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования *in vitro*// Журнал. Микробиол. 2005. № 2, 75-79
56. Гордеев А.В., Бутковский В.А., Алтухов А.И. Российское зерно-стратегический товар XXI века. ДеЛиБ принт. 2007. 472с
56. Гриневич В.Б. Коррекция дисбиоза кишечника -фактор преодоления инсулинорезистентности // Клиническое питание, 2007, №1-2. А35
58. Гриневич В.Б., Мехтев С.Н., Ратников В.А. и др. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клинико-инструментальные проявления и подходы к терапии). Учебное пособие. СПб.2006, 30с
- 59.Гриневич В.Б., Сас Е.И., Добренко В.А. Роль микробиоценоза кишечника в консолидации ремиссии у больных сахарным диабетом // Материалы научно-практич. Конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения». СПб, 2005, 91-98
60. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Захарченко М.М., Матюшенко К.В. Системные эффекты коррекции микробиоценоза человека // Вестн Воен.-мед акад., 2004, № 2, 91-97

61. Гурвич М.М. Диета при сердечно-сосудистых заболеваниях. 2005. М. ГЭОТАР-Медиа., 352с
62. Дедов И. И., Мельниченко Г.А. (Ред.). Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 456 с
63. Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции // Качество жизни. Медицина. 2003, № 1, 16-22
64. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией // Обзоры клинической кардиологии, 2006, N 4, 21-29
65. Денисов Е.Н., Коц Я.И., Метельская В.А. и др. О роли оксида азота в эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов при хронической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная Недостаточность, 2007, т. 8, № 1, 52-54
66. Денисова Н.Н., Щегольков А.М., Авершин В.А. Индивидуализированное лечебное питание как аспект метаболической реабилитации при заболеваниях органов кровообращения.// Вестник восстановительной медицины, 2005, №1, 58-61
67. Дмитриева И. Работа с пациентами: результаты обнадеживают // Les Nouvelles Esthétiques (русское издание), 2004, № 6, 106-108
68. Дмитриева О.Ю. Немедикаментозные методы профилактики и лечения метаболического синдрома. В кн. Метаболический синдром (ред. Ройтберг Г.Е.). М. МЕДпресс-информ, 2007, 161-180
69. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., И.В.Медведева. Метаболический синдром // Тер. Архив. 2002, N 10, 7-12
70. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. М. Грантъ, 2002, 295с
71. Дорош Ж.В. Углеводный обмен. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е. Ройтберг). М. МЕДпресс-информ. 2007, 45-57
72. Дорош Ж.В. Артериальная гипертензия. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е. Ройтберг). М. МЕДпресс-информ. 2007, 103-110
73. Доценко В.А., Мосийчук Л.В., Парамонов А.Е. Ожирение у детей и подростков: современные аспекты // Вопросы детской диетологии. 2004, т.2, №3, 25-32
74. Драчева Л.В. Антиоксидантная активность пробиотических биокомпозиций // Клиническое питание. 2007, № 1-2, А38
75. Еремина Е.Ю., Шапошникова Л.И. Применение биокомплексов «Нормофлорин Л и Б» в лечении больных ишемической болезнью сердца // Клиническое питание, 2006, № 1-2, 31-33
76. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Артериальная гипертония при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // CONSILIUM MEDICUM, 2004, т.6, N9
77. Затейщиков Д.А. Эффективная антигипертензивная терапия: вопросов все еще больше, чем ответов// Фарматека, 2003, N 6, 10-13
- 78.Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М. МАИК «Наука / Интерпериодика», 2001, 343с
79. Зилов А.В. Ожирение и атеросклероз // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 126-161
80. Иванов В.П., Солодилова М.А., Полоников А.В. и др. Полиморфизм *Arg25Pro* гена трансформирующего фактора роста-В1 и его роль в патогенезе гипертонической болезни в

русской популяции Центрально-Черноземного региона России // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. т.144, №7. 72-74

81. Калинина А.М. Школа здоровья для больных как фактор повышения эффективности контроля артериальной гипертонии // Трудный пациент, 2006, № 8, 21-23

82. Калиниченко С.Ю. Ожирение и нарушение репродуктивной функции у мужчин // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 188-218

83. Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Бгатова Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. Новосибирск. 2007. 280 с

84. Карпов Ю.А. Профилактика осложнений после перенесенного инфаркта миокарда: роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот // Сердце. 2005, т.4, №5, 264-266

85. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. // Журнал Сердечная Недостаточность, 2002, т.3, №1, 22-24.

86. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. О гиполипидемической терапии при метаболическом синдроме // Сердце, 2006, т.5, N7, 356-359

87. Касаткина Э.П. Физические нагрузки у больных сахарным диабетом I и II типа // Пробл. эндокринолог., 1988. т.34, №1, 43-48

88. Ким А.М. Органическая химия. Сибирское университетское изд-во, Новосибирск, 2001. 598-606

89. Кирьянова В. Бальнеотерапия ожирения // Les Nouvelles Esthetiques (русское издание), 2004, № 6, 144-148

90. Кисляк О.А. Оптимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: современные принципы лечения артериальной гипертензии блокаторами ангиотензиновых рецепторов // Фарматека. 2005. №20. Репринт.

91. Кисляк О.А., Петрова Е.В., Чиркова Н.И. Особенности эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте // Сердце, 2006, т.5, N4, 190-1199

92. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Игнатъев И.В. и др. Клинико-генетические аспекты нарушений углеводного обмена и эффективность их коррекции моксонидином и теформином у больных артериальной гипертонией // Обзоры клинической кардиологии, 2006, N 4. 14-20

93. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия // Сердце, 2006, т.5, N4: 172-176

94. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.И., Ю.Н.Замотаева. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // Качество жизни. Медицина. 2005, N 3 (10): 56-60

95. Козлов А.И. Пища людей. Фрязино. «Век 2», 2005. 272 с

96. Коман И.Э. Клиническая эффективность карведилола отечественного производства у больных хронической сердечной недостаточностью // Фарматека, 2003, N 6: 65-67

97. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская, Анисимов В.Н. Мелатонин в норма и патологии. М. ИД Медпрактика-М, 2004, 308 с

98. Кондратова Н.В. Генетические аспекты метаболического синдрома. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е.Ройтберг). М. МЕДпресс-информ. 2007, 39-43

99. Конев Ю.В. Дисбиозы и их коррекция // Consilium Medicum. 2005, т. 7, № 6: 432-437

100. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа // Лечащий врач, 2006, N 2: 12-16

101. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Л.П.Гаврюшова. Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей. // Лечащий врач, 2006, № 3: 10-13

102. Корсун В.Ф., Лахтин В.М., Корсун Е.В., Мицконас А. Фитолектины. М. Практическая медицина, 2007, 288 с
103. Костюкевич О.И. Питание больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Сердце, 2003, т. 2, № 4: 197-201
104. Косьев П.А. Полный справочник лекарственных растений. Москва. ЭКСМО. 2004, 992 с
105. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // Сердце. 2005. т. 4, № 5: 236-242
106. Кочеткова А.А., Тужилкин В.И., Нестерова И.Н. и др. Функциональное питание: концепции и реалии // Вопросы питания. 2000, № 4: 20-23
107. Кубцов В.Н. Оптимизация процесса производства отечественного генно-инженерного инсулина человека. Дисс. канд. биотехн. наук. Москва. 2007
108. Кухарчук В.В., Аксенов В.А., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Краткие Российские рекомендации. Москва, 2005, 20 с
109. Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Милюкова О.М. Артериальная гипертензия у пожилых. М. Изд-во МАИ. 2003, 260с
110. Ланкин В.З., Лисина М.О., Фрзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете // Бюлл. эксперим. Биол. мед. 2005, т.140, № 1: 41-43
111. Ланфан К. Гипертензия и ее последствия: всемирный обзор// Медицинский вестник, 2005, №21 (328), 10-11
112. Левачев М.М. Транс-изомеры жирных кислот: пока бояться нечего //Химия и жизнь, 1999, №8
113. Леонова М.В. Основы фармакоэкономического анализа артериальной гипертензии// Фарматека, 2003, N
114. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в патогенезе атеросклероза // Ж. микробиол. 2001, №6, 105-109
115. Лопатин Ю.М., Илюхин О.В. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции // Сердце, 2007, т. 6, №3, 128-132
116. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз: Холестерин мембран, теоретические и клинические аспекты. М. Медицина, 1983, 352 с.
117. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий // Сердце, 2002, т.1, №3, 113-118
118. Лямин П.А. Липидный обмен. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е. Ройтберг). М. МЕДпресс-информ, 2007, 59-77
119. Мазур Н.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в профилактике атеросклероза. 2005. Серия кардиология № 1, 16 с.
120. Макарова И.Н. Лечебная физкультура при артериальной гипертензии // Качество жизни. Медицина, 2005. N3 (10), 82-86
121. Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // CONSILIUM MEDICUM. 2006, т.8 № 6, 35-41
122. Маколкин В.И. Особенности терапии гипертонической болезни у пациентов с метаболическим синдромом // Тез. Докладов Симпозиума «Пациент с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями: современные возможности терапии». Форум «Кардиология-2006», Москва, 24 января 2006 г.
123. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная диагностика и лечение // Качество жизни. Медицина, 2005, N 3(10) 10-16
124. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром // CONSILIUM MEDICUM, 2004, т. 6, N 5, 3-7 (репринт)
125. Маркель А.Л. За гипертензию ответственна генетика? // Медицинский вестник. 4 октября 2006. № 31 (374), 18

126. Марова Е.И., Бабарина М.Б. Дифференциальная диагностика ожирения // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 353-380
127. Марцевич С.Б. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца // Журнал Сердечная Недостаточность, 2003, т. 2, № 2, 88 – 94
128. Мейеровиц С. Вода-лучшее лекарство. 2006, Мн. ООО «Попурри», 144 с
129. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 16-43
130. Меншикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М. Слово. 2006, 553с
131. Методология комплексной оценки факторов риска ИБС у женщин // Сердце, 2006, т.5, N 7, 336-339
132. Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04 «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ». Москва. Изд. ГОУ «Оренбург. Гос. Университет». 2004 36 с.
133. Мечникова Л. Недостаток воды - причина всех болезней. 2005, СПб. ИГ «Весь», 153с
134. Миддеке М., Поспишил Э., К. Фелькер. Снижение давления без лекарств. Пер. С немецкого. М. Арнебия. 2005, 248с ISBN 5-9244-0029-8
135. Митченко Е.И. Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы // Здоровье Украины. www.hippocrat.com
136. Мкртумян А.М. Ожирение и сахарный диабет // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 79-103
137. Мкртумян А.М. Особенности течения и лечения нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме // Сердце. 2005. т.4, №5. 273-276
138. Мкртумян А.М. Цели и подходы к терапии сахарного диабета 2 типа // Сердце, 2004, т.3, №1, 17-22
139. Морозов В.Г., Рыжак Г.А., В.В.Малинин. Цитамини. Биорегуляторы клеточного метаболизма. Санкт-Петербург, 2001, 102 с.
140. Мосеев В.С. Современные подходы к лечению нарушений углеводного обмена в общей практике // ФАРМАТЕКА, 2005. №10, 16-20
141. Мычка В.Б., И.Е.Чазова. Метаболический синдром: диагностика и дифференцированный подход к лечению // Качество жизни. Медицина. 2005, N 3 (10), 28-33
142. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаева В.В., В.Б. Сергиенко. Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005, т. 4, № 4. 79-84
143. Мюррей М.Т. Целительная сила пищи. 1997, Ростов на Дону, Феникс, 1997, 640 с
144. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССР по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность, 2007, т. 8, № 1, 4-41.
145. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность, 2002, т. 3, № 6, 261-280.
146. Недогода С.В. Употребление поваренной соли и артериальная гипертензия // Сердце, 2007, т. 6, №3, 138-142
147. Нестерова А.В. Лечебное питание при сердечно-сосудистых заболеваниях. М. Вече. 2005, 208 с

148. Нечаев А.П., Т.В.Коткова. Ингредиенты разные, а задачи участников СППИ-общие // Пищевые ингредиенты. Сырье добавки. 2005, №2. 12-13
149. Нилов Д.Ю., Т.Э.Некрасова. Современное состояние и тенденции развития рынка функциональных продуктов питания и пищевых добавок // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. 2005, № 2. 28-29
150. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний как основа укрепления здоровья населения России // Вестник восстановительной медицины, 2007, № 3, 20-22
151. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России // Журнал Сердечная Недостаточность, 2003, т. 2, № 2, 58 – 61
152. Обзор противодиабетических лекарственных средств // Качество жизни. Медицина. 2003, №1, 48-52
153. Овчинников А.Г. Ожирение и сердечно-сосудистая система // Сердце. 2005. т. 4, № 5: 242-253
154. Осипенко М. Ф. Применение пробиотиков в лечении патологии внутренних органов // Фарматека. 2005. № 14, 16-20
155. Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе «Профилактика и лечение ФГ в Российской Федерации» // Профил. Забол. Укреп. Здор. 2002, №1, 3-7
156. Панков Ю.А. Лептин-пептидный гормон адипоцитов //Биорганич. Химия, 1996, т. 22, № 3, 228-233
157. Панчишина М.В. Трансформация стероидов эшерихиями. // Материалы Всесоюз. семинара “Колонизационная резистентность и химиотерапевтические антибактериальные препараты”. 28-29 июня 1988, Москва, ч. 2, 246-249.
158. Перова И.В. Возможности и эффекты применения эфиров растительных станоидов в немедикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, т. 5, N 6, 108-115.
159. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 315-332
160. Пилат Т.Л., Иванов А.А. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение). М. Авваллон, 2002, 710 с.
161. Погожева А.В. Современные представления о диетотерапии артериальной гипертензии // Качество жизни. Медицина. 2005, N 3(10).76-81
162. Погожева А.В. Значение диетотерапии в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническое питание, 2004, №2, 12-17
163. Погожева А.В. Основы рациональной диетотерапии при сердечно-сосудистых заболеваниях // Клиническая диетология, 2004, т. 1, № 2, 17-29
164. Погожева А.В., Сердечно-сосудистые заболевания и ПНЖК ω -3. Москва, 2000, 320 с.
165. Погожева А.В. Пищевые волокна и лечебно-профилактическое питание// Вопросы питания, 1998, №1, 39-42
166. Политика здорового питания. Федеральный и региональный уровень (под редакцией В.И.Покровского и др.). Новосибирск, Сиб. Унив. Из-во. 2002, 344 с.
167. Преображенский Д.В., Павлова А.В., Тарыкина Е.В. и др. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Consilium Medicum, 2005, т. 7, N 11, 929-935
168. Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определение. ГОСТ 52349-2005.

169. Прохорович Е.А. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 в профилактике и лечении артериальной гипертензии и ее осложнений // Практикующий врач, 2006, N 1, 2-4
170. Прохорович Е.А., Владимирова Н.Н. Полиненасыщенные жирные кислоты класса ω -3 в профилактике и лечении атеросклероза // Лечащий врач, 2006, №3, 24-29
171. Пшеничникова Е.Б., Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Изд-во МИА, 2006, 480 с.
172. Пуштай А.Я., Бардош С.М., Палмер Р.М.Д. и другие. Составы, содержащие лектин, и их применение. Патент РФ 99100724/14. 20 апреля 2003
173. Ракицкая Е.В. Диетические возможности снижения скорости развития атеросклероза // Клиническое питание, 2004, N2, 18-22
174. Редакционная статья. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце, 2007, т. 6, № 1, 4-24.
175. Ройтберг Г.Е. (ред). Метаболический синдром. М. МЕДпресс-информ, 2007, 224 с
176. Романцова Т.И. Особенности патогенеза и лечения менопаузального метаболического синдрома // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 219-236
177. Рунихин А.Ю. Современные подходы к лечению ожирения // Лечащий врач, 2006, N2, 20-23
178. Савельева Л.В. Современный взгляд на лечение ожирения // Качество жизни. Медицина. 2003. №1, 54-57
179. Сас Е.И. Состояние и коррекция углеводного обмена у больных неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом. Авт. Дисс. Докт мед наук., СПб, 2007, 37 с
180. Сас Е.И., Гриневиц В.Б. Метаболические основы цитопротекции желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007, № 3, 82-87
181. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., М.К.Пересыпко. Новые подходы к классификации и лечению артериальной гипертензии.// CONSILIUM MEDICUM, 2000, т.26 №3, 95-99
182. Симбиоз и кооперативные процессы в эволюции // <http://taurus.ucoz.ru/Referati/Simbioz.htm>
183. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине.- М.: ОНИКС 21 век. Мир, 2004, 272с
184. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления щ менопаузальном метаболическом синдроме // CONSILIUM MEDICUM. 2003, т.5. №9, 543-546
185. Смирнова О.М. Стратегия инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сердце, 2004, т. 3, № 1, 41-44
186. Старкова Н.Т., Бирюкова Е.В. Ожирение у подростков // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 333-352
187. Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В. Эффективность инфузионной и таблетированной форм альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полиневропатии // ФАРМАТЕКА. 2006, № 9: 33-37
188. Строков И.А., Строков К.И., Солуянова Т.В. От тиамин к бенфотиамину: современные подходы в лечении диабетической полиневропатии // ФАРМАТЕКА, 2006. №7. Репринт
189. Сусеков А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя // Consilium Medicum, 2005, т. 7, N 11: 896-903

190. Сусеков А.В. Пути коррекции уровня липидов при лечении больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // Сердце. 2005, т. 4, № 5: 259-263
191. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Т.3. Атомовитозы. Москва. Гелиос АРВ. 2002, 670 с.
192. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Т.2. Атомовиты. М.Гелиос АРВ. 2000, 672 с
193. Таирова О.С., Микелли М., Лазари А. Физические тренировки в лечении больных с артериальной гипертонией // Сердце, 2006, т. 5, N 4: 200-203
194. Тактаров В. Существуют ли «гены ожирения»? // Les Nouvelles Esthetiques (русское издание), 2004, № 6: 88-94
195. Терещенко С.Н. Есть ли связь между сердечной недостаточностью и нарушением мозгового кровообращения// Журнал Сердечная Недостаточность, 2002, т. 3, № 1: 36-37
196. Тертов В.В. Избыточный вес. Ожирение. Комплексная программа для снижения веса. По материалам X Европейского конгресса по ожирению, Всемирной организации здравоохранения, Национальный институт здоровья (США), Федерального агентства по контролю за качеством лекарств, косметики и продуктов питания (США). М. 2001, 14 с.
197. Титов В.Н. Жирные кислоты, холестерин и атеросклероз // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. 2005, № 2: 36- 38
198. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы // Терапевтический архив. 2001, № 12: 78-81
199. Ткаченко Е.И. Холистическая теория питания // Клиническое питание. 2004, №1: 2-4
200. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб., СпецЛит, 2006. 590 с
201. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Баскович Г.А. и др. Клинические возможности пробиотической терапии в коррекции нарушений липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца // Клиническое питание, 2006, №1-2, 25-30
202. Торкунов П.А. Кардиопротекторное действие таурина. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1997, № 5, 72-77
203. Тутельян В.А., Шабров А.В., Е.И. Ткаченко. От концепции государственной политики в области здорового питания населения России-к национальной программе здорового питания. // Клиническое питание, 2004, № 2, 2-4
204. Тутельян В.А., Попова Т.С. Новые стратегии в лечебном питании. М. Медицина. 2002, 144 с
205. Уильямс К., Сэндерс Т. Связь между здоровьем и потреблением белка, углеводов и жира // Вопросы Питания, 2000, №3, 54-57
206. Ушакова Т.И. История развития представлений о метаболическом синдроме. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е.Ройтберг). М. МЕДпресс-информ. 2007, 9-37
207. Ушакова Т.И., Кондратова Р.В., Дорош Ж.В. Профилактика и скрининг метаболического синдрома. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е. Ройтберг). М. МЕДпресс-информ, 2007, 193-200
208. Федорова О. Как победить в борьбе с лишним весом? // Les Nouvelles Esthetiques (русское издание), 2004, № 6, 60-70
209. Филлиппова М.П., Бочков В.Н., Ткачук В.А. Атеросклероз и факторы риска его развития // Успехи биологической химии. 1998, т. 38: 115-141
210. Фомин И. В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации-последние десять лет. Что дальше? // Сердце, 2007, т. 6, № 3: 120-122
211. Фомин И.И., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации-данные ЭПОХА-ХСН // Ж. Сердечная Недостаточность, 2006, т. 7, N 1: 4-7

212. Царегородский Л.В. Артериальная гипертония у детей и подростков. 2005. N 3(10), 43-47
213. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Н.В. и другие. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования // Сердце, 2007. т.6, № 1: 44-48
214. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М. Изд-во Литтерра. 2004, 972с
215. Чазова И.Е. Артериальная гипертония. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. // Сердце, 2002, т. 1, № 5: 217-219.
216. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Дуишвили Д.Э. и др. Телмисартан-эффективное средство для лечения метаболического синдрома // CONSILIUM-MEDICUM, 2006, N 5: 3-6
217. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Артериальная гипертензия и ожирение //В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006: 104-123
218. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Основные принципы диагностики и лечения метаболического синдрома // Сердце, 2005. т. 4, № 5, 232-235
219. Шабров А.В., В.А. Дадали, В.Г.Макров. Биохимические основы действия микрокомпонентов пищи. Москва, Леовит нутрио, 2003, 165 с
220. Шарашкина Н.В., Кислый Р.Д., Иванченкова Р.А. Генетические аспекты нарушения обмена холестерина в организме // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2005, № 3-4: 21-24
221. Шахнович П.Г., Филлипов А.Е., Свистов А.С., Ю.В. Лобзин. Артериальная гипертония и внутриклеточные инфекции // Качество жизни. Медицина. 2005. т. 10, N 3: 48-53
222. Шархун О.О. Заболевания, ассоциируемые с ИР. В кн. Метаболический синдром (ред. Г.Е. Ройтберг). М. МЕДпресс-информ, 2007, 131-160
223. Шатнюк Л.Н. Пищевые микроингредиенты в создании продуктов здорового питания // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. 2005, № 2: 18-22
224. Шевелева С.А. Роль пробиотических продуктов в питании // Качество жизни. МЕДИЦИНА. Функциональное питание. 2006, 2-3
225. Шевченко О.П., Праскурничий, Жукова В.А. Метаболический синдром у женщин в постменопаузе; сравнительная оценка влияния моксонидина и менопрола на уровень артериального давления и инсулинорезистентность // Обзоры клинической кардиологии, 2006, N 4: 30-37
226. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Жукова В.А., С.А.Савельева. Клиническое значение артериальной гипертонии у женщин в период менопаузы // Качество жизни. Медицина. 2005, N 3(10): 38-42.
227. Шендеров Б.А. Функциональное питание как важнейший компонент программ профилактики и реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротической природы. Часть 2 // Вестник восстановительной медицины. 2006, № 1: 57-62
228. Шендеров Б.А. Функциональное питание при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности // Лечащий врач. 2006, № 3: 14-17
229. Шендеров Б.А. Состояние и перспективы концепции «Функциональное питание» в России: общие и избранные разделы проблемы // ФАРМАТЕКА, 2006, № 1: 41-47
230. Шендеров Б.А. Приоритет задач // Отраслевое питание, 2006, № 1: 24-29
231. Шендеров Б.А. Функциональное питание как важнейший компонент программ профилактики и реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях

- атеросклеротической природы. Часть 1 // Вестник восстановительной медицины. 2005, № 4: 41-46
232. Шендеров Б.А. Пробиотики, пребиотики и синбиотики. Общие и избранные разделы проблемы. // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. 2005, № 2: 23-26
233. Шендеров Б.А. Микрофлора пищеварительного тракта - важнейший фактор микроэлементного гомеостаза хозяина // Клиническое питание, 2005, № 2: 2-5
234. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований // Вестник Российской АМН. 2005, № 12: 13-17
235. Шендеров Б.А. Функциональное питание как важнейший фактор снижения риска ожирения у детей и взрослых. Мат. Международной Конференции «Технологии и продукты здорового питания». 2005, М., Изд. комплекс МГУПП, 292-297.
236. Шендеров Б.А. Базовые механизмы регуляции гомеостаза и их модуляция нутриентами. // Клиническая медицина. 2004, № 3: 14-19
237. Шендеров Б.А. Некоторые базовые механизмы регуляции гомеостаза живых организмов и возможность их модуляции пищевыми ингредиентами // Вопросы детской диетологии. 2004, т.2, № 3: 91-92
238. Шендеров Б.А. Современное состояние и перспективы развития концепции «Функциональное питание». // Пищевая промышленность, 2003, № 5: 4-7
239. Шендеров Б.А. Функциональное питание, криогенные банки микробиоценозов и их роль в сохранении и восстановлении здоровья // Вестник восстановительной медицины. 2003, № 31: 29-31
240. Шендеров Б.А. Адаптивная эволюция механизмов гомеостаза живых организмов как основа разработки практических приемов диагностики и коррегирующих технологий сохранения и восстановления здоровья // Новые методы диагностики и лечения лиц, подвергшихся радиационному воздействию: Материалы научной конференции (под ред. А.В. Скальный и др.), М. 2002, 47-55
241. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ, 2001, 288с
242. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. т.1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М. Грантъ. 1998, 287 с
243. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. т. 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. М. Грантъ. 1998, 413с
244. Шендеров Б.А., В.М. Лахтин. Лектины - новая потенциальная категория физиологически активных функциональных пищевых ингредиентов // Вестник восстановительной медицины. 2004, N 1: 33-38.
245. Шендеров Б.А., А.И. Труханов. Продукты функционального питания: современное состояние и перспективы их использования в восстановительной медицине // Вестник восстановительной медицины. 2002, № 1: 38-42
246. Шендеров Б. А., Манвелова М. А. Функциональное питание. Микрoэкологические аспекты. М., Из-во МЗ РФ, 1994, 30с.
247. Шендеров Б.А., Манвелова М.А. Микробная экология человека и животных и метаболизм холестерина. 1. Доказательства и механизмы участия микрофлоры хозяина // Антибиотики и химиотерапия, 1992, т. 37, N 11: 46-50
248. Шендеров Б.А., Манвелова М.А., Степанчук Ю.Б. Микробная экология человека и животных и метаболизм холестерина. 2. Гипохолестеринемический эффект микроорганизмов // Антибиотики и химиотерапия, 1992, т. 37, N 11: 50-54
249. Шестакова М.В. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: влияние инсулинорезистентности и ее коррекции на сердечно-сосудистый прогноз // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2006. № 2: 4-7

250. Шестакова М.В. Комбинированная антигипертензивная терапия - принципиальный подход к лечению артериальной гипертензии при сахарном диабете // Сердце, 2007, т.6, № 3: 143-145
251. Шестакова М., В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2007, № 1. Репринт.
252. Шилов А.М., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Ким И.Р. Коррекция железodefицитной анемии при хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. 2005. т. 13, № 19: 1254-1257
253. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни//Журнал Сердечная Недостаточность, 2002, т. 3, № 1: 12 – 13
254. Шубина О.Г., Карпухин Д.В., Кочеткова А.А. Фитостерины, их физиологические преимущества и возможности использования в пищевых продуктах // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. 2004, № 2: 26-29
255. Щегольков А.М., Белякин С.А., Шакула А.В. и др. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования с применением дигидрохверцетина // Вестник восстановительной медицины, 2007, № 3: 93-96
256. Яшков Ю.И. Хирургические методы лечения ожирения // В кн. Ожирение (ред. Дедов И. И., Мельниченко Г.А.). М. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, 410-433
257. Aarts V.J., Schrauwen P., Mensink R.M. The role of lipids in the development of insulin resistance // Lipid Technology, 2005, v. 17: 31-34
258. Abell G.C.J., Conion M.A., McOrist A.L. Methanogenic archaea in adult human faecal samples are inversely related to butyrate concentration // Microbial Ecology in Health and Disease, 2006. v. 18, N 3-4: 154-160
259. Abrams S. Orafit Synergy 1 helps maintaining optimal body weighth // Active Food Scientific Monitor. A BENEEO-Orafit Newsletter. 2007-2008, N 17: 5-7
260. Abrams S., Griffin I., hawthorne K., Ellis K. Prebiotic (inulin-type fructan) supplementation and avoidance of a low calcium intake have beneficial effects on body mass index changes in young adolescents // J. Pediatr. 2007, v. 151: 293-298
261. Adair L., Dahly D.. Developmental Determinants of Blood Pressure in Adults // Ann. Rev. Nutrition, 2005, v. 25: 407-434
262. Alaoui L. Evaluation of iodine supply and stability of iodized salt in Morocco // Trace elements in medicine. 2003, N 1-3: 81-83
263. Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Shenderov B.A. Vaginal microbiota in healthy women and patients with bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis // Microbial Ecology in Health and Disease, 2006; 18: 71-74
264. American Diabetes Association. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care, 2002, v. 25: 5-20
265. Anderson R.A. Chromium, glucocorticoides, insulin sensitivity and weight control.// In: MetallIons in biology and medicine (eds L.Khassanova, P.Collery, I.Maym, and et al.). John Libbey Eurotext, Paris. Proc. 7th Intern. Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine (Saint Petersburg, Russia, on May 5-9, 2002). 2002, v. 7, 660p: 531-535
266. Anderson J.W., Gilliland S.E. Effect of fermented milk (yoghurt) containing Lactoacillus acidophillus L1 on serum cholesterol L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans // J. Am. Coll Nutr., 1999, v. 18: 43-50
267. Anderson J.W., O' Neal D.S., Riddell-Mason S et al. Postprandial serum glucose, insulin, and lipoprotein responses to high- and low-fiber diets // Metabolism, 1995, v. 44: 848-854
268. Arab L., S. Steck. Lycopene and cardiovascular disease // Am. J. Clin. Nutr., 2000, v. 71, Supp. 1: 1691-1695

269. Arai S. Global view on functional foods: Asian perspectives // *British J. Nutrition*. 2002, v. 88, Suppl. 2: 139-143
270. Augusti K. T., C.G. Sheela. Antiperoxide effect S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats// *Experientia*, 1996 Feb. 15, v.52, N 2: 115-120
271. Backhed F., Ley R., Gordon J. The gut microbiota and host energy balance- Gnotobiotic mouse models for studying the relationship between the intestinal microbiota and host energy balance // *AG SOMED*, 2006 "Use of Gnotobiotic models for studying Host-microbial interactions". St.Louis, June 6-8, 2006: 22-23
272. Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial Mutualism in the Human Intestine // *Science*, 2005, v. 307: 1915-1920
273. Backhed F., Hao Ding, Ting Wang et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulated fat storage // *Proc Natl Acad Sci, USA*. 2004, November 2, v. 101, N 44: 15718-15723
274. Bajzer M., Seeley R.J. Physiology: Obesity and gut flora // *Nature*, 2006, v. 444: 1009-1010
275. Baricevic I., Vicovac L., marinovic V., Cuperlovic M. Investigation of asialoglycoprotein receptor glycosylation by lectin affinity methods // *J.Serb. Chem.Soc.* 2002, v. 67, N 5: 331-338
276. Barker D.J.P. Fetal origins of type 2 diabetes mellitus // *Ann. Int. Med.* 1999, v. 130: 322-324
277. Barker D.J.P. Non-insulin dependent diabetes. In: *Mother, Babies and Diseases in later life*: BMJ Publishing Group, 1994, 80-93
278. Barnhoorn R. Healthy Role // *World Food Ingredients*, 2007, April/May: 42-45
279. Barry E.M. Dietary fatty acids and the management of diabetes mellitus // *Am. J. Clin.Nutr.*, 1997, v. 66: 991-997
280. Baynes J.W., Thore S.R. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm// *Diabetes*. 1999, v. 48, N 1: 1-9
281. Beevers G., Lip G., O'Brein E. ABC of hypertension. Forth edition. *British Medical J.* 2002
282. Beider C., Flambard B. Dairy for Heart Health // *World Food Ingredients*, 2003, September, 24-26
283. Bellisle F., Diplock A.T., Hornstra G. et al. Functional Food Science in Europe// *British J. Nutrition*. 1998, v.80, Suppl.1, 1-193
284. Bengmark S. Nutrition and Resistance to Disease // *Intestinal Translocation* (eds. Heid P.J., Rush V., van der Waaij D., Nieuwenhuis P). Old Herborn University Seminar, N.14, 2001: 117-132
285. Bengmark S. Synbiotic treatment in Clinical Praxis // In: *Host Microflora Crosstalk* (eds. Heidt P.J., Rusch V., van der Waaij D., T. Midtvedt). Old Herborn University Seminar, N.16. 2003: 69-82
286. Benno P., Midtvedt K., Alam M. et al. Examination of intestinal conversion of cholesterol to coprostanol in 633 healthy subjects reveals an age- and sex-dependent pattern // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2005, v. 17, N 4: 200-204
287. Berr F., Kullak-Ublick G.A., Paumgartner G. et al. 7 alpha-dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones.// *Gastroenterology*, 1996, v. 111, N 6: 1611-1620
288. Bertelli A., Giovannini L., Galmozzi G., A.A. Bertelli. Protective role of propionyl carnitine in vascular disorders experimentally induced by endothelin (ET-1) serotonin and K-carrageenin // *Drugs Exp. Clin. Res.* 1993, v. 19, N 1: 7-11
289. Bertelsen H., Andersen H., Tvedts M. Fermentation of D-Tagatose by Human Intestinal Bacteria and Dairy Lactic Acid Bacteria // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2001, v. 13, N 2: 87-95

290. Biddinger S.B., Kahn C.R. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes // *Annu. Rev. Physiol.* 2006, v. 68: 123-158
291. Bidulescu A., Chambless L.E., Siega-Riz A.M. et al. Usual choline and betaine dietary intake and incident coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *BMC Cardiovasc Disord.* 2007, v. 13, N 7: 20-27
292. Blaut M., Clavel T. Metabolic Diversity of the Intestinal Microbiota: Implication for Health and Disease // *J. Nutr.* 2007, v. 137, N 3: 751-755
293. Blundell J. The role of Inulin and Oligofructose to enhance satiety and decrease energy intake // *Active Food Scientific Monitor. A BENEIO - Orafiti Newsletter.* 2007-2008, N 17: 1-3
294. Boger R.H., Bode-Boger S.M. et al. Dietary L-arginine Reduces the Progression of Atherosclerosis in Cholesterol-Fed Rabbits. Comparison with Lovastatin // *Circulation*, 1997, v. 96: 1282-1290
295. Brand-Miller J.C., Holt S.H.A., Pawlak D.B., McMillan J. Glycemic index and obesity // *Am J. Clin Nutr. Suppl.* 2002: 281-285
296. Braunwald E., Amman E.M., Beasley J.W. et al. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task-Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) // *Circulation.* 2002: 1893-1900
297. Breitbart M., Hewson I., Felts B. et al. Metagenomic Analyses of an Uncultured Viral Community from Human Feces // *J Bacteriol.* 2003, v. 185, N 20: 6220-6223
298. Brejnholt S.M., Tannok G.W., Moller P. L. et al. A rye bran diet, rich in plant lignans, has no influence on the composition of the gut microflora in postmenopausal women // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2005, v. 17, N 1: 21-27
299. Broadhurst C.L. Nutrition and noninsulin dependent diabetes mellitus from an anthropological perspective // *Alt. Med. Rev.* 1997.v. 2: 378-399
300. Broadhurst C.L., Domenico P. Clinical studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus- a review // *Diabetes Technol Ther.* 2006 Dec., v. 8, N 6, 677-687
301. Brouns F., Kettlitz B., Arrigoni E. Resistant starch and “the butyrate revolution” // *Trends in Food Science & Technology*, 2002, v. 13: 251-261
302. Buddington R.K. The use of Nondigestible Oligosaccharides to manage the Gastrointestinal Ecosystem // *Microbial Ecology in Health and Disease/* 2001, v. 13, N 1: 9-15
303. Calcinaro F., Dionisi S., Marinaro M. et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. // *Diabetologia*, 2005, v. 48: 1565-1575
304. Calder P. C. Immunological Parameters: What Do They mean? // *J. Nutr.* 2007, v. 137: 773-780
305. Campbell B.C., Cajigal A. Diabetes: energetics, development and human evolution // *Med. Hypotheses*, 2001, v. 57: 64-67
306. Cani P.D., Hoste S., Guiot Y., Deizenne N.M. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats // *Brit. J. Nutr.* 2007, v. 98: 32-37
307. Cani P.D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*, 2007, v. 56: 1761-1762
308. Cani P.D., Neyrinck A., Fava F. et al. Prebiotic oligofructose protects against insulin resistance and metabolic disease in high-fat fed mice // *Cibus*, 2007, v. 3, N 2: 77
309. Cani P.D., Knauf C., Iglesias M.A. et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor // *Diabetes*, 2006, v. 55: 1484- 1490
310. Cani P.D., Horsmans Y., Delzenne N.M. Oligofructose promotes satiety in healthy humans: a pilot study // *Eur J Clin Nutr.* 2006, v. 60: 567-572

311. Cardona M.E., Collinder E., Stern S. et al. Correlation between faecal iso-butyric and iso-valeric acids in different species // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2005; v. 17, N 3: 177-182
312. Carrero J. J., Fonolla J., Marti J.L. et al. Intake of Fish Oil, Oleic Acid, Folic Acid, and Vitamins B-6 and E for 1 Year decreases Plasma C-Reactive Protein and Reduces Coronary Heart Disease Risk Factors in Male Patients in a Cardiac Rehabilitation Program // *J. Nutr.* 2007, v. 137: 384-390
313. Celleno L. Bean extract influences body composition of overweight men // *NUTRA*. 2007, v. 6, N 1: 32
314. Chaplin S. Type 2 Diabetes. Prevention and Management. ILSI Europe Concise Monograph Series. ILSI, 2005, 35p
315. Chen Bing, Peter King, Lucy Pickavance et al. Влияние моксонидина на потребление пищи и массу жировой ткани у тучных крыс линии Zucker: роль гипоталамических нейронов, секретирующих нейропептид Y // *Обзоры клинической фармакологии*, 2006, N 2: 2-13
316. Child R. Sporting Chance? // *World Food Ingrid.* 2007, April/May: 52-55
317. Gilliland S.E., Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria. // *FEMS Microbiol. Rev.* 1990, v. 7: 175-188
318. Comstock L.E. The inside story // *Nature*, 2007.v. 448, N 2: 542-544
319. Costacou T., Mayer-Davis E.J. Nutrition and Prevention of type 2 diabetes // *Ann. Rev. Nutrition*, July 2003, v. 23: 147-170
320. Cruz M.L., Shaibi G.Q., Weigensberg et al. Pediatric obesity and insulin resistance: Chronic disease risk and Implications for Prevention Beyond Body Weight Modification // *Ann Rev Nutrition*, 2005, v. 25: 435-468
321. Cummins J., Ho Mae-Wan. Genetically modified probiotics should be banned // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2005; v. 17, N 2: 66-68
322. De Onis M., Blossner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries // *Am J Clin Nutr.*, 2000, v. 4: 1032-1039
323. Doubt W., Wyers R. Getting high on low GI // *Innova* February 2005: 25-27
324. Dufлот V. The health benefits of probiotics // *Danone Vitapole NUTRITOPICS*, March 2004, v. 29, 17p
325. Eastwood M. Dietary fiber: How Did We Get Where We Are? // *Ann Rev Nutrition.* August 2005, v. 25: 1-8
326. Eikelis N., Esler M. Нейробиология ожирения человека // *Обзоры клинической кардиологии.* 2006, N 4: 2-13
327. Elliott S.S., Keim N.L., Stern J.S. et al. Fructose, weight gain, and insulin resistance syndrome // *Am J Clin Nutr.* 2002, v. 76: 911-922
328. Elmer G. W., McFarland L.V., McFarland M. *The Power of Probiotics. Improving your health with Beneficial Microbes.* 2007. Haworth Press. New York – London - Oxford. 236 p
329. Elsom G. K., Freeman J.A., Hide D., Salmon D.M Antibacterial and anticandidal effect of aqueous extract of garlic on the growth of mixed cultures and the anticandidal and platelet activity of commercial preparations of garlic // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2003; v. 15, N 4: 193-199
330. Erdman J. W., Balentine D., Arab L. et al. Flavonoids and Heart Health : Proceedings of the ILSI North America Flavonoides Workshop, May 31-June 1, 2005, Washington, DC // *J Nutr.* 2007, v. 137:718-737
331. Escanero J.F., A.Garcia de Jalon, R.M. Perez-Beriain et al. Selenium and diabetic elders.// In: *Metallons in biology and medicine* (eds L.Khassanova, P.Collery, I.Maym,ard et al.). John Libbey Eurotext, Paris. Proc. 7th Intern. Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine (Saint Petersburg, Russia, on May 5-9, 2002). 2002 vol. 7, 660p: 460-463

332. Ewart H.S., Dennis D.A., Barrow C. et al. Antihypertensive fish protein hydrolysate // *Nutrafoods*, 2007, v.6, N1, 37
333. 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, v. 285: 2486-2497
334. Faipoux R., Tome D., Bensaid A. et al. Yeast Proteins Enhance Satiety in Rats // *J. Nutr.* 2006, v. 136, N 9: 2350-2356
335. Faure P., Rossini E., Lafond J.L. et al. Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets // *J. Nutr.* 1997, v. 127: 103-107
336. Ferrantini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico V.A. Insulin resistance in essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1987, v. 317: 370-377
337. Flegal K.M., Troiano R.P. Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the US population // *Int J Obes.* 2000, v. 24: 807-818
338. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA*. 2002. v. 287: 356-359
339. Furrie E. A molecular revolution in the study of intestinal microflora // *Gut*. 2006, v. 55: 141-143
340. Gallou-Kabani C., Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic // *Diabetes*, 2005, v. 54: 1899-1906
341. Galvez J., Peran L., Rodriguez-cabezas et al. The viability of *Lactobacillus fermentum* is not essential in its intestinal anti-inflammatory activity in the TNBS model of rat colitis // *Cibus*, 2007, v. 3, N 2: 35
342. Ghafoorunissa I.A., Rajkumar L., Acharya V. Dietary (n-3) long chain polyunsaturated fatty acids prevent sucrose-induced insulin resistance in rats // *J. Nutr.* 2005, v. 135, N 11: 2634-2638
343. Gignoux I., Gagnon J., St-Pierre A. et al. Moderate Alcohol Consumption is more Cardioprotective in Men with the Metabolic Syndrome // *J. Nutr.* 2006, v. 136: 3027 – 3032
344. Gill S.R., Pop M., DeBoy R.T. et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome // *Science*. 2006, v. 312: 1355-1359
345. Gilliland S.E. Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria // *FEMS Microbiol Rev* 1990, v. 7: 175-188
346. Goodacre R. Metabolomics of a Superorganism // *J. Nutr.* 2007, N 1: 259-266
347. Goodrow E. F., Wilson T. A., Houde S.C. et al. Consumption of One Egg per day Increases Serum Lutein and Zeaxanthin Concentrations in Older Adults without Altering Serum Lipid and Lipoprotein Cholesterol Concentrations // *J. Nutr.* 2006, v. 136: 2519-2524
348. Goossens G.H., Blaak E.E., Schiffrers P.J. et al. Effect of short-term ACE inhibitor treatment on peripheral insulin sensitivity in obese insulin-resistant subjects // *Diabetologia*, 2006, v. 49: 3009-3016
349. Gorbach S.L. Lactic acid bacteria and human health // *Ann. Med.*, 1990, v. 22: 37-41
350. Gorbachev A.L., Skalny A.V., Efimova A.V. Physiological role of selenium and the human selenium status variations in North- Eastern part of Russia // *Trace elements in medicine*. 2003, N 1-3: 63-66
351. Gray J. Dietary Fibre. Definition, analysis, physiology & health. ILSI Europe Concise Monograph Series. ILSI, 2006, 36p
352. Gray J. Carbohydrates: nutritional and health aspects. ILSI Europe Concise Monograph Series. ILSI, 2003, 30p
353. Grundy S.M. Stanol esters as a component of maximal dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report // *Am J Cardiol.* 2005, v. 96 (1A): 47-50

354. Grundy S.M. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy // *Am J Cardiol.* 2001, v. 88, Suppl. 2: 23-27
355. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome// *Circulation*, 2004, v. 109: 551-556
356. Guarner F., Malagelada J-R. Gut flora in health and disease // *Lancet*, 2003, v. 361, N 9356: 512-519
357. Guglielmetti S., De Noni I., Molinari C. et al. Preparation of apolyfunctional fermented food product // *Cibus*, 2007, v. 3, N 2: 85
358. Haffner S.M. Metabolic syndrom, dyabetes and coronary heart disease // *Int J. Clin. Pract. Suppl.* 2002, v. 132: 31-37
359. Halton T.L., Willett W.C., Liu S et al. Popato and french fry consumption and risk of type 2 diabetes in women // *Am J Clin Nutr.* 2006, v. 83, N 2: 284- 290
360. Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms // *Microbiol Mol Biol Rev* 2004, v. 68: 669-685
361. Harland J.I. Nutrition and Genetics. Mapping individual health. ILSI Press. 2005, 31p
362. Harris W.S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a a new risk factor // *Pharmacol Res.* 2007, v. 55: 217-223
363. Hata Y., Yamamoto M., Ohni M. Et al. A placebo controlled study of the effect of sour milk on blood preassure in hypertensive subjects // *Amer. J. Clin Nutrition*, 1996, v. 64, N 5.
364. He R., Liu K., Daviglius M.L. et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome in young adults // *Circulation*, 2006, v. 113: 1675-1182
365. He T., Harmsen H.J.M., Raangs G. C., Welling G.W. Composition of faecal microbiota of elderly people // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2003, v. 15, N 4: 153-159
366. Heidt P.J., Rusch V., van der Waaij D.V., Midtvedt T. (eds). Host microflora cross talk. Old Herborn University Seminar No. 16, Complete Volume, Germany, 2003
367. Held Ulla. Winning Ingredient // *World Food Ingred.* 2007, April/May: 60
368. Hill J. O., Peters J.C. Biomarkers and functional foods for obesity and diabetes // *British J. Nutrition.* 2002, v. 88, Suppl. 2: 213-218
369. Hilliam M. Heart Healthy Foods // *World Food Ingredients*, 2001, October / November: 98-103
370. Hiromasa O., Hayashi K., Hirata Y. et al. Effects of dietary cholesterol and fatty acids on plasma cholesterol level and hepatic lipoprotein metabolism // *J. Lipid Research*, 1990, v. 31: 1413-1422
371. Hlivak P., Odraska J., Ferencik M. et al. One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels // *Bratisl Lec Listy*, 2005, v. 100, N 2: 67-72
372. Hobara T., Takita M., Wakamoto U. et al. On the distribution of some mineral levels in the diabetes rat (GK-RATS)// In: *MetallIons in biology and medicine* (eds L.Khassanova, P.Collery, I.Maymard et al.). John Libbey Eurotext, Paris. Proc. 7th Intern. Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine (Saint Petersburg, Rusia, on May 5-9,2002) 2002 vol. 7, 660 p: 181-184
373. Holm F. Battling CVDs // *World Food Ingredients.* September 2004: 56-61
374. Holzapfel W.H., Schillinger U. Introduction to pre- and probiotics // *Food Research International.* 2002, v. 35: 109 – 116
375. Homma N. Bifidobacteria as a Resistance factor in Human Being // *Bifidobacteria Microflora*, 1988, v. 7: 35-43
376. Hoogeveen R.C., Reaves S.K., Reid P.M. et al. Cooperdeficiency shifts energy substrate utilization from carbonate to fat and reduces fat mass in rats // *J. Nutr.* 1994, v.129, N 4: 1660-1666

377. Hooper L.V., Midtvedt T., Gordon J.I. How Host-Microbial Interactions Shape the Nutrient Environment of the Mammalian Intestine // *Annu Rev Nutr.* 2002. v. 22: 283-307
378. Horton N.J., Gayles E.C., Prach P.A. et al. Female rats do not develop sucrose-induced insulin resistance // *Am J Physiol.* 1997, v. 272, 5 Pt 2: 1571-1576
379. Hu F.B., Willett W.C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease // *JAMA*, 2002, v. 288: 2569-2578
380. Hunter S.J., Boyd A.C., O'Yarte F.P.M. et al. Demonstration of Glycated Insulin in Human Diabetic Plasma and Decreased Biological Activity Assessed by Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp Technique in Humans // *Diabetes*, 2003, v. 52: 492-498
381. http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/calloaction/fact_adolescents.htm
382. <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY>
383. Ishihara K., Y.Kawai. Hypocholesterolemically active substances of *Enterococcus faecalis* Kawai // *Microecol. Therapy*, 1986, v. 16: 75-79
384. Jakubowski H. Pathophysiological Consequences of Homocysteine Excess // *J. Nutrition*, June 2006, v. 136: 1741-1749
385. Jarvenpaa S., Tahvonon R.L., Ouwehand S. et al. A probiotic, *Lactobacillus fermentum* ME-3 has Antioxidative Capacity in Soft Cheese Spreads with different Fats // *J Dairy Sci.* 2007, v. 90: 3171-3177
386. Jauhainen T., Korpela R. Milk peptides and Blood Pressure // *J. Nutr.* 2007, v. 137, N 3: 825-829
387. Jenkins D. The role of inulin, oligofructose and dietary fibre in the management of diabetes // *Active Food Scientific Monitor. An ORAFI Newsletter*, 2003, Winter, N 9: 1-3
388. Jenkins D. J.A., Kendall C. W. C., Josse A.R. et al. Almonds Decreases Postprandial Glycemia, Insulinemia, and Oxidative Damage in Healthy Individuals // *J. Nutr.* 2006, v. 136: 2987-2992
389. Jin C.J., Park H.K., Cho Y.M. et al. S-Adenosyl-L-Methionine Increases Skeletal Muscle Mitochondrial DNA Density and Whole Body Insulin Sensitivity in OLETF Rats // *J. Nutr.* 2007, v. 137, N 2: 339-344
390. John G. H., Walls S., Keith R. et al. The presence of a Cytochrome P450-like Protein in the Human Intestinal Microflora *Eubacterium aerofaciens* // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2001, v. 13, N 1: 3-8
391. Junien C., Gallou-Kabani C., Vige A., Gross M.S. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome // *Med. Sci.* 2005. 21:44-52
392. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocr. Rev.* 2005, v. 26, 439-451
393. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006, v. 154: 899-906
394. Kelley D.E., Goodpaster B.H., Storlien L. Muscle Triglyceride and Insulin Resistance // *Ann Rev Nutr.*, July 2002, v. 22: 325-346
395. Kilkkinen A., Erlund I., Virtanen M.J. et al. Serum enterolactone concentration and the risk of coronary heart disease in a case-cohort study of Finnish male smokers // *Am J Epidemiol.* 2006, April. 15, v. 163, N 8: 687-693
396. Klevay L.M. Cardiovascular disease from copper deficiency - a history // *J. Nutrition*, 2000, Feb., v. 130 (2S Suppl.): 489-492
397. Klink Lisa. School lunches not making the grade // *Innova.* 2005, February N 1: 8-14
398. Knouff C., Auwerx J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Calls for Activation in Moderation: Lessons from Genetics and Pharmacology // *Endocrine Reviews.* 2004, v. 25: 899-918

399. Korstanje R., Hendriks H. Tackling Diabetes // World Food Ingredients, 2004, April-May: 60-65
400. Kris-Etherton P.M., Lichtenstein A.H., Howard B.V. et al. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular diseases // Circulation, 2004, v. 110: 637-641
401. Kullisaar T., Zilmer M., Mikelsaar M. et al. Two antioxidative lactoacilli strains as promising probiotics // Intern. J. Food Microbiology, 2002, v. 72: 215-224
402. Kylin E. 1923 // Цитируется по Zimmet P. et al. J. Atheroscler Thromb. 2005, v. 12, № 6: 295-300
403. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: population-based study // Eur. J. Endocrinol. 2003, v. 149: 601-608
404. Lahteenmaki L. Consumers and Health: Getting the probiotic message across // Microbial Ecology in Health and Disease. 2004, v. 16, N 2-3; 145-149
405. Lakhtin V., Lakhtin M.V., Pospelova V.V., Shenderov B.A. Lectins of lactobacilli and bifidobacteria. II. Probiotic lectins of lactobacilli and bifidobacteria as possible signal molecules regulating inter- and intrapopulation relationships between bacteria and between bacteria and the host // Microbial Ecology in Health and Disease. 2007. v. 19, N 3: 153-157
406. Landin K., Holm G., Tengborn L., Smith U. Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure, and fibrinolysis in healthy men // Am. J.Clin. Nutr. 1992, v. 56: 1061-1065
407. Larson R.A. The antioxidants of higher plants // 1988, v. 27: 969-978
408. Leach J. The role of prebiotics in the ancient human diet and implications for modern diets // Active Food Scientific Monitor. An ORAFI Newsletter, 2006, N 15: 1-9
409. Leaf A., Holly H. The role of nutrition in the cardiovascular system // Nutr. Rev. 1992, v. 50: 402-406
410. Leeds A.R. Glycemic index and heart disease // Am J.Clin Nutr. (Suppl). 2002: 286-289
411. Lenoir-Wiujnkoop I., M.Hopkins. The Intestinal Microflora. Understanding the Symbiosis. Danone Vitapole. John Libbey Eurotext. 2003, 48 p
412. Lepercq P., Gerard P., Beguet F. et al. Isolates from normal human intestinal flora but not lactic acid bacteria exhibit 7 α - and 7 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities // Microbial Ecology in Health and Disease, 2004, v. 16, N 4: 195-201
413. Levin G.V., Zehner L.R., Saubders J.P., Beadle J.R. Sugar substitutes: their energy values, bulk characteristics and potential health benefits // Am.J.Clin. Nutr., 1995, 62. Suppl.: 1161-1168
414. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity // Nature, 2006, v. 444: 1022-1023
415. Lieberman L.S. Dietary, Evolutionary, and Modernizing Influences on the Prevalence of Type 2 Diabetes // Annu.Rev. Nutr. 2003, v. 23: 345-377
416. Lin S. Y., Ayres J. W., Winkler W., Sandine W.E. *Lactobacillus* effects on cholesterol: *in vitro* and *in vivo* results // J. Dairy Res 1989. v. 72: 2885-2899
417. Lindley M. Glycemic Index: Current Status and Future Prospects // World Food Ingredients, April/May 2004: 64-65
418. Liong M.T., Shah N.P. Optimization of cholesterol removal, growth and fermentation patterns of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 in presence of mannitol, FOS and inulin: a response surface methodology approach // J Appl Microbiol. 2005, v. 98: 1115-1126
419. Liong M.T., Shah N.P. Optimization of cholesterol removal by probiotics in presence of prebiotics using response surface methodology // Appl Environ Microbiol. 2005, v. 71: 1745-1753
420. Liong M.T., Shah N.P. Acid and bile tolerance, and cholesterol removal ability of *Lactobacilli* strains // J. dairy Sci. 2005d, v. 88: 55-66

421. Liong M.T., Shah N.P. Bile salt deconjugation ability, BSH activity and Cholesterol co-precipitation ability of *Lactobacillus* strains // *Int. Dairy J.* 2005e, v. 15, N 4: 391-398
422. Liong M.T., Shah N.P. Bile salt deconjugation and BSH activity of five bifidobacteria strains // *Food Res. Intern.* 2005f. v. 38, N 2: 135-142
423. Liong M.T., Shah N.P. Effects of *Lactobacillus casei* symbiotic on serum lipoprotein, intestinal microflora, and organic acids in rats // *J. Dairy Sci.* 2006, v. 89: 1390-1399
424. London G.M., Guerin A.P., Pannier B. et al. Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease // *J. Hypertens.* 1988, v.16: 1931-1938
425. Lopes-Virella.F., G.Virella. Immunological and Microbiological Factors in the Pathogenesis of Atherosclerosis // *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1985, v. 37: 377-386
426. Lucas J. EU-funded research in functional foods. // *British J. Nutrition.* 2002, v.88, Suppl. 2: 131-132
427. Lutgendorff F., Trulsson L.M., van Minnen L.P. et al. Probiotics reduce oxidative stress and pro-inflammatory markers in liver // *Cibus*, 2007, v.3, N 2: 67-68
428. Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L. et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in communities Study. // *J. Clin. Epidemiol.* 1995, Jul., v. 48, N 7: 927-940
429. Maeno M., Yamamoto N., T.Takano. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP 790 // *J. Dairy Science*, 1996, v. 79, N 8
430. Margulis Lynn. Symbiosis in Cell Evolution. Microbial Communities in the Archean and Proterozoic Eons. W.H. Freeman and Company. Second edition. New York. 1993, 452p
431. Matsumoto M., Ohishi H., Kakizoe K., Benno Y. Faecal microbiota and secretory immunoglobulin A levels in adult patients with atopic dermatitis // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2004; v. 16, N 1: 13-17
432. McCarthy J.J., Meyer J., Moliterno D.j. et al. Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patients // *Human Genetics*, 2003, v. 114, N 1: 87-98
433. McGuinness O.P. Defective Glucose Homeostasis during Infection // *Ann. Rev. Nutrition*, 2005 August, v. 25: 9-35
434. Meance S., Cayuela C., Raimondi A. et al. Recent Advances in the Use of Functional Foods: Effects of the Commercial Fermented Milk with *Bifidobacterium Animalis* Strain DN-173 0 10 and Yoghurt Strains on Gut Transit Time in the Elderly // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2003; v. 15, N 1: 15-22
435. Meyer B. J., Mann N.J., Lewis J.L. et al. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids // *Lipids*, 2003, v 38: 391-398
436. Midtvedt T., Lingaas E., Carlstedt-Duke B. et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol in man. Influence of antibiotics. // *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1990, v. 98: 839-841.
437. Miguel M., Alexandre A. Antihypertensive Peptides Derived from Egg Proteins // *J. Nutrition*, 2006 June, v. 136: 1457-1460
438. Miller M.B., Bassler B.L. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2001. v. 55: 165-199
439. Milner J.A. Functional foods and health: a US perspective // *British J. Nutrition.* 2002, v.88, Suppl. 2: 151-158
440. Miyazaki, Toshiyuki M., Hirofumi K. et al. Lipolytic enzyme inhibitors. United States Patent. 5411956. May 2, 1995

441. Mizuno S., Maysuura K., Gotou N. et al. Antihypertensive effect of casein hydrolysate prepared using an *Aspergillus oryzae* protease in a placebo-controlled clinical study for subjects with high-normal blood pressure and mild-hypertension // *British J Nutr.* 2005, v. 94: 84-91
442. Mizuno S., Yamamoto N. Antihypertensive peptides from food proteins // *Research Trends.* 2004, N 1: 43-54
443. Mizushima S., Ohshige K., Watanabe J. et al. Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men // *Am. J. Hypertens.* 2004, v. 17: 701-706
444. Mokdad A.H., Bowman D.A., Ford E.S. et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States // *JAMA* 2001, 286: 1195-1200
445. Moller D.E., Kaufmann K.D. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspectives // *Ann. Rev. Med.* 2005, v. 56: 45-62
446. Moreau R.A., Whitaker B.D., Hicks K.B. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods; structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses // *Prog Lipid Res* 2002, v. 41: 457-500
447. Muller M., Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies // *Nature Reviews Genetics*, 2003, v. 4: 315-322
448. Must A., Hollander S.A., Economas C.D. Childhood obesity: a growing public health concern // *Expert Rev. Endocrin. Eamp Metabolism*, 2006, 1(2): 233
449. Nakamura Y. Studies on anti-hypertensive peptides in milk fermented with *Lactobacillus helveticus* // *Bioscience Microflora.* 2004, v. 23, N 4: 131-138
450. Nakamura Y. Blood pressure-lowering effect of peptides derived from cultured milk // *J. Germfree life gnotobiol.* 2004, v.34, N 1: 39-42
451. Nakamura Y., Bando I., Menear J. Y., Bernard B.K. Studies of the toxicological potential of tripeptides: IV. Assessment of the repeated-dose toxicological potential of synthesized L-valyl-L-prolyl-L-proline in male and female rats and dogs // *Int J Toxicol.* 2005, v. 24: 25-39
452. Nakamura Y., Masuda O., Takano T. Decrease of tissue angiotensin 1-converting enzyme activity upon feeding sour milk in spontaneously hypertensive rats // *Biosci Biotech Biochem*, 1996, v. 60, N 3: 488-489
453. Nakano D., Kiso Y., Matsumura Y. Sesamin. Antihypertensive effect and possible mechanisms // *NUTRAfoods*, 2007, v. 6, N 2: 5-13
454. Nakaya Y., Minami A., Harada N. Et al. Naurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long –Evans Tokushima fatty rat? A model of spontaneous type 2 diabetes // *Am J. Clin Nutr.* 2000, v. 71: 54-58
455. Nakazono K., Watanabe N., Matsuno K. et al. Does superoxide underline the pathogenesis of hypertension? // *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, v. 88: 10045-10048
456. Nilsson U., Nyman M., Ahrne S. et al. Bifidobacterium lactis Bb-12 and Lactobacillus salivarius UCC500 Modify Carboxylic Acid Formation in the Hinggut of Rats given Pectin, Inulin and Lactitol // *J. Nutrition*, August 2006, v. 136: 2175-2180
457. Novik G.I., Samartsev A.A., Astapovich N.L., et al. Biological Activity of Probiotic Microorganisms // *Appl Biochem Microbiol.* 2006, v. 42, N 2: 166-172
458. O'Brien E. et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults // *Blood Pressure Monitoring*, 2002, v. 7: 3-17
459. Oberleas D. A new perspective of trace element deficiencies // *Trace elements in medicine.* 2003, N 1-3: 3-8
460. Oda H. Functions of Sulfur-Containing Amibio Acids in Lipid Metabolism // *J. Nutrition*, June 2006, v. 136: 1666-1669
461. Olaya J.H., Neopikhanov V., Soderman C., Urude A. Bacterial Wall Components such as Lipothecoid Acid, Peptidoglycan, Liposaccharide and Lipid A Stimulate Cell Proliferation in Intestinal Epithelial Cells // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2001; v. 13, N 2: 124-128
462. Orekhov A.N., Andreeva E.R., Mikhailova I.A., D.Gordon. Ishemic heart disease and lipid in blood and diet // *Atherosclerosis*, 1998, v. 139: 41-48

463. Osganian S.K., Stampfel M.J., Rimm E. et al. Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women // *Am J Clin Nutr.* 2003, v. 77, N 6: 1390-1399
464. Osman N., Ahrne A., Molin G. et al. Administration of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 or DSM 15313 and rose hip to rats with experimental induced colitis reduce the disease activity index, lipid peroxidation and improve the barrier effects // *Cibus*, 2007, v.3, N 2, 42-43
465. Ostlund R.E. Phytosterols in Human Nutrition // *Annual Rev. Nutrition*, 2002, v. 22: 533-549
466. Pagliassotti M.J., Shahrokhi K.A., Moscarello M. Involvement of liver and skeletal muscle in sucrose-induced insulin resistance: dose-response studies // *Am J Physiol.* 1994, v. 266, 5 Pt2: 1637-1644
467. Paolisso G., M. Barbagallo. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium // *Am. J. Hypertens.* 1997, v. 10: 346-355
468. Park S.M., Park C.Y., Wha J.D., Choi S.B. A high carbohydrate diet induces insulin resistance through decreased glucose utilization in ovariectomized rats // *Korean J. Intern. Med.* 2004, v. 19, N 2: 87-92
469. Park Y.C., Rimbach G., Saliou C. et al. Activity of monomeric, dimeric, and trimeric flavonoids on NO production, TNF-alpha secretion, and NF-kappaB-dependent gene expression in RAW 264.7 macrophages // *FEBS Lett.* 2000 Jan.14, v. 465, N 2-3: 93-97
470. Picard F., Auwerx J. PPAR γ and Glucose Homeostasis // *Annu. Rev. Nutr.* 2002, v. 22: 167-197
471. Pusztai A., S.Bardocz. Biological effects of plant lectins on the gastrointestinal tract: metabolic consequences and application // *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, 1996, v. 41: 149-165
472. Reaven G.M. // Insulin Resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease // *Panminerva Med.* 2005, v. 47,;: 201-210
473. Reaven G.M. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approach to treatment // *Annu. Rev. Nutr.* 2005, v. 25: 391-406
474. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, v. 88, N 6: 2399-2343
475. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*, 2002, v. 106: 286-288
476. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* 1988, v. 37: 1595-1607
477. Reid G., Kim S. O., Kohler G. A. Selecting, testing and understanding probiotic microorganisms // *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006, v. 46: 149-157
478. Relman D.A., Falkow S. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology // *Trends Microbiol.* 2001., v. 9: 206-208
479. Riccardi G., Rivellese A.A. Dietary treatment of the metabolic syndrome-the optimal diet // *Br. J. Nutr.* 2000, 83 (Suppl 1): 143-148
480. Ridlon J. M., Kang D-J., Hylemon P. B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria // *J Lipid Res.*, 2006, v. 47: 241-259
481. Roberfroid M. The Concept Revisited // *J. Nutr.* 2007, v. 137: 830-837
482. Roberfroid M.B. Global view on functional foods: European perspectives // *British J. Nutrition.* 2002, v.88, Suppl. 2: 133-138
483. Rolandelli R.H., Koruda M.J., Settle R.G. et al. The effect of Pectin on Hepatic Lipogenesis in the Enterally- Fed Rat // *J. Nutr.* 1989, v. 119, N 1: 89-93
484. Romero-Navarro G., Cabrera-Valladares G., German M.S. et al. Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and biotin-deficient rats // *Endocrinology*, 1999 Oct., v. 140, N 10: 4595-4600

485. Rosa J., Skala H., Rosa J. Effects of vanadate on glucose production in cultured hepatocytes isolated from rats on high saturated diet // Coll. Antropol. 2005, v. 29: 693-696
486. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis // Nature, 2006, v. 444: 847-853
487. Ross J.A., Kasum C.M. Dietary flavonoids: Bioavailability, Metabolic effects, and Safety // Ann Rev Nutr, July 2002, v. 22: 19-34
488. Rye K.A., Clay M.A., P.J. Barter. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors // Atherosclerosis, 1999 Aug., v. 145, N 2: 227-238
489. Samanta S. Giri S., Parua S. et al. Impact of tannic acid on the gastrointestinal microflora // Microbial Ecology in Health and Disease. 2004, v. 16, N 1: 32-34
490. Sampath H., Ntambi J.V. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism // Ann Rev Nutrition, 2005, v. 25: 317-340
491. Sanders M.E., Gibson G., Gill H.S. et al. Probiotics: Their Potential to Impact Human Health // CAST Issuer Paper, October 2007, N 36: 20 p
492. Sano J., Ohki K., Higuchi T. et al. Effect of casein hydrolysate, prepared with protease derived from *Aspergillus oryzae*, on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension // J. Med Food. 2005, v. 8: 423-430
493. Sawada H., Furushiro M., Hirai K. et al. Purification and characterization of an antihypertension compound from *Lactobacillus casei* // Agric Biol Chem 1990, v. 54: 42.
494. Schaafsma G., R. Korstanje. The Functional Drinks Prophecy // World Food Ingredients, 2004, March: 44-48
495. Scholz- Ahrens K.E., Ade P., Marten B. et al. Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics Affect Mineral Absorption, Bone Mineral Content and Bone Structure // J. Nutr. 2007, v. 137: 838-846
496. Schrauwen P. Lipid induced cell stress and insulin resistance // Novel aspects of fatty acids-nutrition and biological function. 14-16 June 2006, Ystad, Sweden
497. Schulze M.B., Liu S., Rimm E.B. et al. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women // Am J Clin Nutr. 2004 Aug. v.80, N 2: 348-356
498. Seeley R.J., Drazen D.L., Clegg D.J. The critical role of the melanocortin system in the control of energy // Ann Rev Nutrition. 2004, v. 24: 133-149
499. Sekirov I., Finley B.B. Human and Microbe: united we stand // Nature Medicine. 2006, v. 12: 736-737
500. Setchell K.D. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones// Am J Clin Nutr, 1998, v. 68, Suppl.: 1333-1346
501. Sharon N., Lis H. Lectins, 2nd edn. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2003
502. Shenderov B.A. Modern condition and prospective host microecology investigations // Microbial Ecology in Health and disease. 2007. v. 19, N 3: 145-149
503. Shenderov B.A. Avian influenza virus with pandemic potential: Suspected role of microbe/microbe and host/microbe interactions in change, adaptive evolution and host range shift // Microbial Ecology in Health and Disease. 2005, v. 17: 186-188
504. Shenderov B.A., Akeshkin V.A. Human Intestinal Microbiota and Nutrition Homeostasis // Cibus, 2007. v. 3, N 2: 62
505. Shenderov B.A., Manvelova M.A., Gahova E.N., Piorunski D.A. Functional Food and Cryobanks of Microbiocenoses- Practical Applications of Gnotobiology in the 21st Century. In: Germfree Life and its Ramifications (K.Hashimoto et al., eds). Shiozawa. Japan. 1996: 533-536
506. Shenderov B.A., Manvelova M.A., Lyannaya A.M. et al. Microecological aspects of functional food and some prospects in Russia // Microecology Therapy, 1995, v. 25: 240-246

507. Singh U., Devaraj S., Jialal I. Vitamin E, Oxidative Stress, and Inflammation // *Ann Rev Nutr*, 2005, v. 25: 151-174
508. Singh R.B., Niaz M.A., Rastogi S.S. et al. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India // *J Am Coll Nutr.*, 1998, Dec., v. 17, N 6: 564-570
509. Shin R., Ishihara K. Conversion of cholesterol to steroid hormones by intestinal microflora *in vitro* // In: *Abst. XI ISG, Belo Horizonte, June 6-10, 1993*: 113
510. Sobko T. Influence of the Microflora on Gastrointestinal Nitric Oxide Generation. Thesis for Doctoral Degree. Karolinska Insytutet. Stockholm, 2006, 50 p
511. Song, Su Han, Kang et al. Microorganisms for preventing and/or treating obesity or Diabetes mellitus. United States Patent. 6942857. September 13: 2005
512. Sonnenburg J.L., Hu J., Leip D.D. et al. Glycan Foraging in Vivo by an Intestine-Adapted Bacterial Symbiont // *Science*. 25 March 2005. vol. 307, N 5717: 1955-1959
513. Sonnenburg J.L., Angenent L.T., Gordon J. I. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? // *Nature Immunology*, 2004, v. 5, N 6: 569-573
514. Stuhinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. et al. Relationship between insulin resistance and endogenous nitric oxide synthase inhibitor // *JAMA*, 2002, v. 287: 1420-1426
515. Suhad S. A., Nicolle C., Jones P.J.H. Cholesterol-lowering action of plant sterol-enriched products // *Food Science Technology Bulletin Functional Foods*, 2006, v. 2: 101
516. Tamura M., Hirayama R., Itoh K., Shinohara R. Effects of human intestinal flora on plasma and caecal isoflavones, and effects of isoflavones on the composition and metabolism of flora in human flora-associated (HFA) mice // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2004. v. 16. N 1: 18-22
517. Tanaka R. Clinical effects of bifidobacteria and lactobacilli // In: *Probiotics: prospects of use in opportunistic infections* (eds. R.Fuller et al.), *Inst Microbiol Biochem*, 1995
518. Teitelbaum J.E., Walker W.A. Nutritional Impact of Pre- and Probiotics as Protective Gastrointestinal Organisms // *Annu. Rev. Nutr.* 2002, v. 22: 107-138
519. Theuwissen E., Mensink R.P. Simultaneous intake of β -glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects // *J. Nutr.* 2007, v. 137, N 3: 583-588
520. Thompson M. Metabolism of neutral sterols. // In: *Microbial metabolism in the digestive tract* (ed. Hill M.J.), 1986: 67-82
521. Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiolody and the Council on Nutrition, Physical activity, and Metabolism // *Circulation*, 2003, v. 107: 3109-3116
522. Tomomatsu H. Health effects of oligosaccharides. // *Food Technology*, 1994, v. 48, N 10, 61-65
523. Truusalu K., Naaber P., Kullisaar T. et al. The influence of antibacterial and antioxidative probiotic lactobacilli on gut mucosa in a mouse model of Salmonella infection // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2004, v. 16, N 4: 180-187
524. Tsuda T., Tsuda M., Yamamura M., Ohnishi N. Regulation of appetite and gastrointestinal microflora // *J. Germfree life gnotobiol.* 1992, v. 22, N 1.
525. Tsukahara T., Azuma Y., Ushida K. The effect of a Mixture of Live Lactic acid bacteria on Intestinal Gas Production in Pigs // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2001; v. 13, N 2: 105-110
526. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*, 2006, v.444: 1027-1031
527. Urschel K. L., Shoveller A.K., Uwiera R. R. E. et al. Citrulline is an Effective Arginine Precursor in Enterally Fed Neonatal Piglets // *J Nutr.* 2006, v. 136: 1806-1813

528. Van Dam R. M., Hu F.B., Rossenberg L. et al. Dietary Calcium and Magnesium , major food sources. Aqnd risk of type 2 diabetes in U.S. black women // *Diabetes Care*. 2006, v. 29, N 10: 2238-2243
529. Van Elders J., Essen H. Metabolism of cholesterol. // In: Coates M.E., Gustafsson B.E. (eds). *The germ-free animal in biomedical research. Laboratory Animal Handbooks. 9. Laboratory Animals. Ltd. London, 1984, 317-332*
530. Venema K., Vermunt S. Y.F., Brink E.J. D-tagatose increases butyrate production by the colonic microbiota in healthy men and women // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2005, v. 17, N 1: 180-187
531. Venema K., van Nuenen M., van den Heuvel E. et al. The Effect of Lactulose on the Composition of the Intestinal Microbiota and Short-chain Fatty Acid Prodyuction in Human Volunteers and a Computer-controlled Model of the Proximal Large Intestine // *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2003; v. 15, N 2-3: 94-105
532. Verschuren P.M. Functional Foods: Scientific and Global Perspectives (Summary Report) // *British J. Nutrition*. 2002, v.88, Suppl. 2: 125-130
533. Viner R.M., Segal T.Y., Lichtarowicz-Krynska E. et al. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity // *Arc. Dis. Child*. 2005, v. 90: 10-14
534. Visioli F., Rise P., Bosisio R. et al. Omega-3-fortified milk. Modulation of cholesterolemia in dyslipidemic patients // *NUTRAfoods*, 2007, v. 6, N 2: 15-19
535. Vita A.J. et al. The effect of nutritional prevention of cardiovascular disease // *Circulation*, 2000, v. 102: 846-851
536. Vogt J.A., Ishii-Schrade K.B., Pencharz P.B. et al. L-Rhamnose and Lactulose Decrease Serum Triacylglycerols and their Rates of Synthesis, but do not Affect Serum Cholesterol Concentrations in Men // *J. Nutr*. 2006 August, v. 136: 2160-2166
537. www.homtopath.ru/index.php?action=pages&id=7
538. www.pavelhimchenko.narod.ru/okorokov/book4/Lechenie_sakharnogo_diabeta.htm
539. Wachters-Hagedoorn R.E., Priebe M.G., Heimweg J.A.J. et al. The rate of Intestinal Glucose Absorption is Correlated with Plasma Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Concentrations in Healthy Men // *J. Nutrition*, June 2006, v. 136: 1511-1516
540. Wadstrom T., Trust T.J. Bacterial surface lectins // *Medical Microbiology*, 1984, v. 4: 287-334
541. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 89% // *Brit. Med. J.*, 2003, v. 326: 1419
542. Wang J., Li D., Dangott L.J., Wu G. Proteomics and its Role in Nutrition Research // *J. Nutr*. 2006, v. 136, N 7: 1759-1762
543. Water C/M/, Bassler B. L. Quorum sensing: cell to cell communication in bacteria // *Ann Rev Cell Dev Biol*. 2005, v. 21: 319-346
544. Watzke H.J. Impact of processing on bioavailability examples of minerals in foods // *Trends in Food Science & Technology*. 1998, v. 9: 320-327
545. Wijendran V., Hayes K.C. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health // *Ann Rev Nutr*, 2004, v. 24: 597-615
546. Wilcox J.N., B.F. Blumenthal. Thrombotic mechanism in atherosclerosis: potential impact of soy proteins // *J. Nutrition*. 1995, v. 125: 631-638
547. Williams K. T., Schalinske K.L. New insights into Regulation of Methyl Group and Homocysteine Metabolism // *J. Nutr*. 2007, v. 137: 311-314
548. Wilson W.E. The epidemiology of hypercholesterolemia. A global perspective // *Amer. J. Med.*, 1989, v. 87: 5-13
549. Winter C., Smit A., Herdnl G. J., Weinbauer M. G. Impact of virioplankton on Archaeal and Bacterial Community Richness as Assessed in Seawater Batch Cultures // *Appl Environ Microbiol*. 2004, v. 70, N 2: 804-813
550. Wolever T.M.S. Slowly digestible carbohydrates. Benefits of a diet with a low glycemic index // *Danone Nutritopics*, October 2003, N 28, 17p

551. Woollen A. Functional foods - a new market? // *Food Rev.*, 1990, v. 17, N 4: 63 – 64
552. World Health Organization. The world health report, 1997
553. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Report of WHO Consultation. Part i: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, 1999
554. Wu G., Meininger C.J. Regulation of Nitric oxide synthesis by dietary factors // *Ann Rev Nutrition*, July 2002, v. 22: 61-86
555. Wyers R. Prebiotics in Action // *World Food Ingredients*. 2004 October/ November; 74-77
556. Xu J., Chiang H.C., Djursell M.K., Gordon J.I. Message from a human gut symbiont: sensitivity is a prerequisite for sharing // *Trends Microbiol.*, 2004, v. 12. N 1: 21-28
557. Xu J., Gordon J. Honor thy symbionts // *PNAS*, 2003, v. 100, N 18: 10452-10459
558. Yi D., Youg P., Wenkui L. Chinese Functional Food. 1999. Beijing, New World Press, 19-20
559. Young R.S., Rosenbloom A.L. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes in minority youth: conference report // *Clin Diab.* 1998, v. 37: 63-66
560. Yoshida Y., Hayakawa M., Habuchi Y., Niki E. Evaluation of the dietary effects of coenzyme Q in vivo by the oxidative stress marker, hydroxyoctadecadienoic acid and its stereoisomer ratio // *Biochim Biophys Acta*. 2006 Oct., v. 1760, N 10: 1558- 1568
561. Zalba G., Jose G.S., Moreno M.U. et al. Oxidative stress in arterial hypertension. Role of NAD (P) H oxidase // *Hypertension*, 2001, v. 38: 1395-1399
562. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006, v. 29, N 11: 2365-2370
563. Zimmet P. Magliano D., Matsuzawa Y. et al. The metabolic syndrome: a global public health problem definition // *J. Atheroscler Thromb.* 2005, v. 12, № 6: 295-300
564. Zoetendal E.G., Vaughan E.E., de Vos W.M. A microbial world within us // *Mol. Microbiol.* 2006, v. 59, N 6: 1639-1650
565. Zoetendal E.G., Akkermans A.D.L., Akkermans van Vliet W.T. et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract // *Microbial Ecol Health Dis* 2001, v. 13: 129-134

