

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО (ЭЛЕМЕНТНОГО) ГОМЕОСТАЗА

Гришина Т.Р.¹, доктор медицинских наук,
Громова О.А.¹, доктор медицинских наук,
Шильяев Р.Р.², доктор медицинских наук,
Жидоморов Н.Ю.¹, кандидат медицинских наук,
Садин А.В.¹, кандидат медицинских наук,
Назаренко О.А.¹, кандидат медицинских наук,
Федотова Л.Э.¹, кандидат медицинских наук,
Лиманова О.А.¹, кандидат медицинских наук,
Сатарина Т.Е.¹,
Гоголева И.В.¹, кандидат медицинских наук,
Мишина И.Е.³, доктор медицинских наук,
Томилова И.К.⁴, кандидат медицинских наук

¹ Кафедра фармакологии с клинической фармакологией ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», 153012, г. Иваново, просп. Ф. Энгельса, д. 8

² Кафедра детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

³ Кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

⁴ Кафедра общей, биоорганической и биологической химии ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

РЕЗЮМЕ Обобщен опыт изучения элементного гомеостаза и способов его коррекции, накопленный к настоящему времени в ИВГМА, в первую очередь на кафедре фармакологии с клинической фармакологией.

Ключевые слова: микро- и макроэлементы, микронутриентный гомеостаз, дефицит, избыток, дисэлементоз, обмен веществ, коррекция.

* Ответственный за переписку (*corresponding author*): тел.: (4932) 41-65-25

Основателем кафедры фармакологии ИВГМА в 30-х годах XX века был профессор Георгий Михайлович Шпуга. Он и его ученики А. А. Лебедев, Г. Д. Аникин, Н. А. Мясоедова провели классическое изучение функций пересаженной почки. С тех пор фармакологическая регуляция функции почек стала основным научным направлением кафедры. В 80-е годы преемником Г. М. Шпуги стал профессор Лев Леонидович Бранчевский. Сохраняя в качестве основного предмета изучения функции почек, он изменил область интересов кафедры в сторону экспериментального исследования роли солевых режимов питания в формировании пато-

логии сердечно-сосудистой системы. На кафедре развивалась идея о взаимосвязи обмена различных минералов, необходимости сочетать ограничение приема натрия с повышенным потреблением калия, кальция, магния. Л. Л. Бранчевским и Т. Р. Гришиной была разработана и запатентована сользаменяющая смесь «Гипосол», всесторонне изучавшаяся на кафедре в 80–90-е годы [1]. Установлено, что заменитель поваренной соли хорошо имитирует вкус хлорида натрия, малотоксичен, обладает выраженным антигипертензивным действием на моделях вазоренальной и иммобилизационной гипертензии, а также у крыс

Grishina T.R., Gromova O.A., Shilyaev R.R., Zhidomorov N.Yu., Sadin A.V., Nazarenko O.A., Fedotova L.E., Limanova O.A., Satarina T.E., Gogoleva L.V., Mishina I.E., Tomilova I.K.

ORGANIZATIONAL BASES OF HEALTHY LIFE STYLE FORMATION IN MEDICAL STUDENTS

Abstract. Authors summarized their own experience of element homeostasis investigation and methods of its correction which was gained at the Ivanovo State Medical Academy particularly in the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology.

Key words: micro- and macroelements, micronutrient homeostasis, deficiency, excess, dyselementosis, metabolism, correction.

со спонтанной гипертензией [3]. Поиск других видов биологической активности смеси привел к обнаружению С. Ю. Штрыголем противоотечного действия при недостаточности кровообращения, воспроизводимой путем сужения нижней полой вены [11]. Изучение обнаруженных эффектов гипосола выявило повышение натрийуреза, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, десенситизацию α -адренорецепторов сосудов и уменьшение симпатoadреналовых влияний на сердечно-сосудистую систему в целом.

Дальнейшие исследования Н. Ю. Жидоморова, О. А. Назаренко, А. В. Садина, А. Эленга установили поливалентность действия гипосола, его способность влиять на трофические процессы при повреждении печени и почек, углеводный и липидный обмен, мозговой кровоток, реологические свойства крови [6, 8, 9]. Так, включение гипосола в диету экспериментальных животных повышает осмотическую резистентность эритроцитов и уменьшает уровень холестерина в их мембранах. Влияние солезаменителя на углеводный обмен также характеризуется оптимизирующим эффектом. У интактных животных этот эффект проявляется в повышении толерантности к глюкозе, активности гексокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а при аллоксановом диабете – в снижении летальности и выраженности почечных нарушений.

Значительное внимание уделялось изучению модуляции гипосолом действия других лекарственных препаратов. Установлено, что гипернатриевая диета ослабляет, а гипосол потенцирует противоишемическое действие инстенона, пирасетама, кавинтона и церебролизина при экспериментальной недостаточности мозгового кровообращения. Оптимизация солевого режима гипосолом снижает гипогликемическое действие инсулина и глибенкламида в интактном организме и увеличивает при экспериментальном сахарном диабете. Кроме того, при приеме гипосола, как и на фоне гипернатриевого рациона, значительно ослабляется влияние фуросемида на почечный медуллярный кровоток.

С конца 90-х годов прошлого века произошло обновление научных интересов кафедры за счет расширения представлений об элементном гомеостазе. Наряду с экспериментальными работами стали проводиться и клинические исследования по изучению обмена макро- и микроэлементов. В работах А. В. Андреева, Е. М. Бурцева, О. А. Громовой, Р. Р. Шиляева (кафедры клинической фармакологии, неврологии и педиатрии) для изучения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью обследовано более 700 детей

(г. Иваново и Ивановская область, г. Владимир и Владимирская область, г. Нижний Новгород и Нижегородская область, г. Москва). Выявлены значительные отклонения в содержании целого ряда биоэлементов и витаминов, что позволило применить высокоэффективный персонализированный подход к микронутриентной коррекции. У всех обследованных детей были выявлены характерные отклонения от нормы в элементных составах волос, ногтей, крови. Дефицит магния являлся наиболее ярко выраженным среди дефицитов прочих элементов и наблюдался более чем у 70% пациентов. Следующими по распространенности были дефициты цинка, меди, кальция, марганца и кобальта. При этом преобладание дефицитов магния и цинка отмечалось во всех исследованных регионах. Направленная микронутриентная коррекция приводила к значительному улучшению состояния пациентов.

Научная концепция, предложенная О. А. Громовой, обосновала роль нарушений элементного статуса в развитии детей, перенесших перинатальные повреждения центральной нервной системы [5]. Было установлено, что при детском церебральном параличе наблюдаются более выраженные, чем при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, отклонения в содержании микроэлементов (глубокий дефицит гомостабилизирующих селена, цинка в сочетании с выраженным избытком нейротоксических меди и марганца). Восстановление уровня макро- и микроэлементов положительно влияет на иммунный статус, на состояние центральной нервной системы. В частности, установлен вазопротекторный эффект магнийсодержащих препаратов (Магне В6 и Гумет-Р) у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Разработана технология индивидуальной фармакологической коррекции элементного статуса детей с различными последствиями перинатального поражения ЦНС. Выявлены гендерные различия элементного статуса у детей с различными последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Используя для лечения энцефалопатии церебролизин, билобил, актовегин в этом исследовании впервые рассматривались как препараты микроэлементов.

Впоследствии многие положения данной концепции развивались в работах Т. А. Авдеенко, А. С. Катаева, Л. Э. Федотовой, О. А. Лимановой, М. В. Федосеенко, Е. Г. Кузнецовой, И. А. Федоровой, И. В. Гоголевой [2, 7, 10]. В результате проведена комплексная оценка содержания макро- и микроэлементов в организме детей с минимальной мозговой дисфункцией, синдромом

дефицита внимания и гиперактивности, детским церебральным параличом, дисметаболической нефропатией, привычным срыгиванием и рвотой новорожденных. Обнаружена зависимость между степенью выраженности клинических проявлений этих заболеваний и степенью нарушений элементного гомеостаза. При этом коррекция элементного статуса препаратами магния сопровождалась и терапевтическим улучшением. Клинические исследования нашли свое подтверждение и в эксперименте. На модели хронической гипоперфузии головного мозга гемодинамические и поведенческие нарушения также сопутствовали нарушениям элементного статуса, а их коррекция новыми препаратами и субстанциями лития и магния вела к улучшению этих показателей.

Актуальность исследования Т. Р. Гришиной, проведенного при научном консультировании проф. Р. Р. Шиляева и проф. О. А. Громовой и посвященного изучению элементного гомеостаза у подростков с артериальной гипертензией, определяется тем, что отклонения в содержании химических элементов ухудшают здоровье детей и формируют неблагоприятный фон для проведения восстановительных программ [4]. В основе артериальной гипертензии лежат генетические детерминанты и статус деформированного питания. Предшествующими исследованиями автора доказано, что главной составляющей алиментарных нарушений является высокий уровень потребления поваренной соли, в результате чего изменяется количественное соотношение минеральных компонентов рациона. Одним из подходов к профилактике и лечению артериальной гипертензии является восстановление электролитного баланса путем оптимизации минерального состава пищи с использованием заменителей поваренной соли.

Для осуществления эффективной и безопасной коррекции баланса биоэлементов при артериальной гипертензии требуется установление особенностей макро- и микроэлементного гомеостаза. Поэтому так важна адекватная диагностика дисэлементозов по содержанию биоэлементов в индикаторных субстратах человека.

Результатом исследования явилась разработка методологии оценки элементного состояния на основе последовательного сравнительного анализа количественного содержания, пропорций и связей элементов в биосубстратах. Доказано наличие латентных отклонений элементного статуса у подростков, показаны их половые различия, выделены гипо- и гиперэлементные состояния. Раскрыты общие закономерности развития дисэлементоза у подростков с артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным

давлением, который представлен как слагаемое дефицита эссенциальных макро- и микроэлементов и избытка натрия, токсических и условно-токсических микроэлементов. Показаны общие черты и отличия изменений элементного статуса подростков с артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением, а также их гендерные особенности. Выявлено увеличение количества, выраженности и изменение направления корреляций, что отражает дезадаптационные сдвиги элементного гомеостаза при артериальной гипертензии. Установлены взаимосвязи уровня артериального давления, факторов риска сердечно-сосудистых событий с величиной пропорций, подтверждающие патогенетическую значимость изменений баланса макро- и микроэлементов у подростков при артериальной гипертензии. Изучение особенностей элементного статуса при гипертензии у детей продолжено в работе аспиранта кафедры педиатрии Е. Фокиной.

Доказано, что избыток поваренной соли в диете вызывает нарушения баланса как макро-, так и микроэлементов, связанные с уровнем артериального давления, показателями локального мозгового кровотока, липидного и углеводного обмена, свертывания крови, что позволяет сформулировать концепцию о роли дисмикроэлементоза в патогенезе артериальной гипертензии. Кроме того, в исследовании расширены представления о дисрегулирующем влиянии диуретиков на баланс макро- и микроэлементов.

Установлен регулирующий эффект заменителя поваренной соли гипосола на баланс не только макро-, но и микроэлементов, определяющий механизм его антигипертензивного, антикоагулянтного, антиатерогенного действия, способность улучшать показатели глюкозотолерантного теста и локальный мозговой кровоток на модели генетически обусловленной гипертензии.

Однотипность изменений элементного гомеостаза у пациентов с артериальной гипертензией и в условиях моделируемой патологии позволило научно обосновать патогенетическую значимость избытка натрия в диете в формировании как дисэлементоза, так и гипертензии.

Дано экспериментальное обоснование алиментарной технологии коррекции дисэлементоза у подростков с артериальной гипертензией с помощью заменителей поваренной соли.

Часть этой работы была выполнена при поддержке РФФИ (проект № 09-04-97532-р_центр_а «Региональные и возрастные особенности элементного статуса населения центрального региона России»). В рамках этого проекта с участием

Т. Е. Сатариной, Н. Ю. Жидоморова и А. Г. Калачевой характеристика элементного статуса подростков была дополнена элементным портретом молодых людей 18–25 лет.

Концепция по изучению элементного гомеостаза получила развитие в работах И. Е. Мишиной и И. К. Томиловой. В терапевтической клинике проведен анализ макро- и микроэлементного состава крови и волос у беременных женщин в зависимости от уровня артериального давления. Выяснилось, что повышенное артериальное давление (хроническая артериальная гипертензия и высокое нормальное артериальное давление) у данной категории лиц связаны со снижением содержания магния, калия, марганца, кобальта, селена, хрома с одновременным повышением уровня кальция и натрия в обоих изучаемых субстратах. Повышение содержания магния вследствие приема препарата Магнерот у беременных с гестационной артериальной гипертензией сопровождалось снижением артериального давления, уменьшением проявлений вегетативной дистонии, улучшением настроения и сна, а также кровенаполнения сосудов головного мозга.

В эксперименте, проведенном на кафедре общей, биоорганической, биологической химии, изучен микроэлементный состав мозга новорожденных крысят, развивавшихся в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Как и в предыдущем исследовании, по мере нарастания патологических симптомов содержание эссенциальных элементов уменьшалось, а токсических – увеличивалось. Подобные сдвиги элементного гомеостаза могут быть как следствием возникающей гипоксии, так и результатом недостаточного поступления макро- и микроэлементов от матери к плоду. В свою очередь, они сами являются звеньями патогенетических механизмов метаболических нарушений в нервной ткани и возникновения различных неврологических расстройств у новорожденных. Последнее положение было обосновано в опыте с применением Магне В6, который оказал положительное воздействие как на нормализацию элементного статуса, так и на состояние антиоксидантной системы головного мозга новорожденных крысят. Более выраженный протективный эффект наблюдался при введении препарата с профилактической целью при угрозе возникновения патологических состояний во время беременности. Таким образом формируется представление о типичных изменениях элементного статуса в системе «мать – плод».

В последние годы изучение элементного гомеостаза перешло на следующую ступень. Наряду с макро- и микроэлементами анализу подвергся и

витаминный баланс. Важной частью исследований, проведенных в этот период, явилась оценка возможности коррекции микронутриентного статуса при помощи витаминно-минеральных комплексов.

По результатам фармакокинетического исследования установлено, что Магне В6 обладает намного более высокой биодоступностью, чем препараты на основе неорганической формы магния: Магне В6 в таблетках способствует усиленному накоплению магния в эритроцитах; эффект витаминно-минерального препарата сравнения («Магнелис») оказался практически неотличимым от данных контроля. Установлено фармакокинетическое отличие пероральных лекарственных форм препарата Магне В6.

В эксперименте также доказано, что прием Магне В6 в течение месяца активизирует ориентировочное исследовательское поведение и повышает устойчивость организма к действию стрессоров. При этом прием магнийсодержащего препарата и избыточное потребление хлорида натрия вступают в конкурентные антагонистические отношения. Длительное избыточное потребление натрия ведет к формированию магниевого дефицита, который можно эффективно корректировать приемом препаратов магния.

При изучении витаминно-элементного статуса молодых людей 19–25 лет, проживающих на территории Ивановской области, выявлен низкое содержание кобальта, молибдена, селена, магния и избыток натрия, брома, бора, бария, алюминия, а также дефицит витаминов А, В1, В2, В5, В6, С. Одновременно установлен высокий уровень острого и хронического психоэмоционального стресса, нарушение слухоречевой, зрительной, двигательной памяти, коррелирующее с уровнем выраженности отклонений витаминно-элементного статуса (низкое содержание магния и высокое – натрия). Курсовое применение витаминно-минеральных комплексов «Геримакс Энерджи» и «Теравит Антистресс» улучшило параметры памяти и уменьшило проявления острого стресса. Кроме того, снизилась выраженность симптомов гиповитаминозов, однако значимого влияния рассматриваемых витаминно-минеральных комплексов на элементный статус обследованных не выявлено.

Перспективы дальнейших исследований связаны с поиском оптимального состава сользаменителя для коррекции типичных дизэлементозов; с изучением элементного статуса при недостаточности мозгового кровообращения, артериальной гипертензии (в возрастном аспекте и в системе

«мать – плод»); с исследованием фармакодинамики и фармакокинетики отдельных элементов и витаминов, а также витаминно-элементных комплексов; анализом взаимосвязей микронутриентного статуса с фармакодинамикой различных лекарств.

Конечной целью работы является коррекция элементного (микронутриентного) статуса на основе его всестороннего анализа у населения Центрального региона России не только для лечения, но и для профилактики многих заболеваний на популяционном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бранчевский Л. Л., Гришина Т. Р. Влияние ионного состава пищи на развитие гипертензии // *Вопр. питания*. – 1988. – № 4. – С. 11–16.
2. Гоголева И. В. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
3. Гришина Т. Р. Сравнительное изучение влияния новой сользаменяющей смеси на артериальное давление и водно-солевой обмен) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1993. – 20 с.
4. Гришина Т. Р. Элементный статус подростков 15–18 лет с артериальной гипертонией и способы коррекции его нарушений : дис. ... д-ра мед. наук. – Иваново, 2007. – 382 с.
5. Громова О. А. Элементный статус и способы его коррекции у детей с различными последствиями перинатального поражения ЦНС : дис. ... д-ра мед. наук. – Иваново, 2001. – 325 с.
6. Жидоморов Н. Ю. Коррекция минерального состава питания новой сользаменяющей смесью как способ фармакологического воздействия на течение трофических процессов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1993. – 20 с.
7. Лиманова О. А. Комплексная оценка содержания макро- и микроэлементов в волосах у детей 6–8 лет с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2004. – 24 с.
8. Назаренко О. А. Сравнительный анализ влияния солевых режимов на обмен глюкозы и эффективность противодиабетических препаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 16 с.
9. Садин А. В. Модуляция солевым режимом цереброваскулярных и ренальных эффектов средств, применяемых при нарушении мозгового кровообращения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2003. – 24 с.
10. Федотова Л. Э. Дефицит магния у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне В6 : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2003. – 20 с.
11. Штрыголь С. Ю. Сравнительное изучение противоотечной эффективности новой сользаменяющей смеси при экспериментальной недостаточности кровообращения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1990. – 24 с.