

**І.П. Крисюк, О.О. Гудкова, С.Г. Шандренко**

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України,  
вул. Леонтовича, 9, Київ, 01601, Україна,  
+380 44 234 5974, +380 44 279 6365, [secretar@biochem.kiev.ua](mailto:secretar@biochem.kiev.ua)

## ІННОВАЦІЙНІ ПРОПОЗИЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ КОМПЛЕКСНИХ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗІ ШЛУНКА



**Вступ.** Захворювання на цукровий діабет та патології шлунково-кишкового тракту є одними з найбільш поширених захворювань сучасного суспільства. В Україні зростає кількість хворих на діабет, а захворювання шлунково-кишкового тракту, ініційовані *Helicobacter pylori*, мають стрімку динаміку зростання через побутовий характер розповсюдження бактерії.

**Проблематика.** В Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України на основі результатів фундаментальних досліджень розроблено дієтичні добавки для профілактики та зменшення негативних наслідків цукрового діабету («Комплексна дієтична добавка при гіперкарбонільному стані») та патології шлунково-кишкового тракту («Комплексна дієтична добавка при хелікобактеріозі»).

**Мета.** Оцінити ефективність застосування розроблених дієтичних добавок.

**Матеріали й методи.** Ефективність розроблених харчових добавок підтверджено дослідями *in vivo*. Ступінь інфікованості *H. pylori* визначали методом неінвазивного прямого уреазного тесту за допомогою апарату «Гелікотестер».

**Результати.** Показано високу ефективність розроблених комплексних добавок, оскільки при вживанні дієтичної добавки за цукрового діабету зменшувався вміст токсичних складових (зниження загальної кількості альдегідів, карбонільних груп протеїнів, постсинтетичних модифікацій протеїнів), що, відповідно, гальмує розвиток ускладнень цієї патології, а вживання дієтичної добавки при хелікобактеріозі призводить до зниження рівня інфікованості шлунка бактерією *Helicobacter pylori*, що сприяє профілактиці низки захворювань шлунково-кишкового тракту.

**Висновки.** Розроблені дієтичні добавки містять дешеві та стійкі до зберігання компоненти, дозволяють ефективно зменшити вміст токсичних складових за цукрового діабету та прояви окремих захворювань шлунково-кишкового тракту, покращити функціонування організму, підтримати його працездатність і загальний стан здоров'я.

Автори шукають зацікавлених осіб для співпраці з питань впровадження у виробництво розроблених дієтичних добавок.

**Ключові слова:** дієтична добавка, діабет, хелікобактеріоз, гліцин, лізин, *N*-ацетилцистеїн, карбамід, срібла нітрат.

На сьогодні Всесвітньою організацією охорони здоров'я цукровий діабет визнано захворюванням, що набуло масштабу глобальної епідемії. За даними офіційної статистики в Україні хворих з таким діагнозом біля 1,3 млн, але вважається, що їх чисельність є більшою у 2–2,5 рази, оскільки значна частина хворих на

діабет з'ясовує свій діагноз вже на стадіях формування стійких ознак патології.

Хелікобактеріоз шлунка являє собою стан з підвищеним титром *Helicobacter pylori* (хелікобактер пілорі) в зазначеному органі. Ця бактерія, що мешкає у нижньому (пілоричному) відділі шлунка, у 1994 році Міжнародною агенцією з вивчення раку (IARC) визнана канцерогеном першого порядку (безумовний зв'язок

зок з виникненням раку шлунка). Підвищена інфікованість хелікобактер пілорі також вважається причиною таких захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки як гастрити та виразки.

На основі фундаментальних досліджень, проведених на базі відділу регуляції обміну речовин Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, розробляються комплексні харчові добавки для профілактики, зменшення негативних наслідків розвитку патологій різного генезу та підтримання нормального стану здоров'я людей різного віку. На сьогодні завершено розробку таких добавок: «Комплексна дієтична добавка при гіперкарбонільному стані» та «Комплексна дієтична добавка при хелікобактеріозі» [1, 2]. Нижче наведено характеристику та ефективність застосування зазначених добавок.

*Комплексна дієтична добавка при гіперкарбонільному стані.* Цукровий діабет може мати тяжкі ускладнення, зокрема ангіопатію, ретинопатію, полінейропатію, діабетичну стопу, внаслідок чого розвиваються серцево-судинні захворювання, гостра та хронічна ниркова недостатність, порушення когнітивних здібностей, втрата зору, ампутація кінцівок і, врешті-решт, передчасна смерть [3, 4]. Ключову роль у розвитку ускладнень відіграє стійке підвищення вмісту цукру (глюкози) в крові (гіперглікемія) хворих. Оскільки глюкоза належить до класу моносахаридів, які є альдегідами, карбонільними сполуками з високою реакційною здатністю, то розвиток діабету супроводжується підвищеним вмістом цих сполук в організмі (гіперкарбонільний стан). Реакція останніх з протеїнами та нуклеїновими кислотами призводить до утворення кінцевих продуктів глікування, які, в свою чергу, спричиняють зміни у регуляції, транспорті, рецепції, захисті структурних компонентів клітин та позаклітинного матриксу, що в подальшому стає причиною порушень роботи цілих систем і органів та розвитку низки захворювань. Одним з кінцевих продуктів глікування є *N*-карбоксі-

метиллізин, концентрація якого в сироватці крові корелює з рівнем глюкози, і тому він є біомаркером цукрового діабету та його ускладнень. Останнім часом цей показник використовують для характеристики ступеня розвитку супутніх захворювань при діабеті (патологія судин, нирок, сітківки ока, кісткової та сполучної тканин і т. п.) [5]. Тому, зниження кількості генерованих реактивних альдегідів та інтенсивності модифікації протеїнів в організмі хворих на цукровий діабет є важливим для підтримання задовільного стану здоров'я та працездатності людини.

З метою зменшення негативних наслідків утворення надлишкової кількості альдегідів та модифікованих ними протеїнів за умов цукрового діабету було створено біологічно активну харчову добавку, яка складається з *L*-лізину, *L*-гліцину, та *N*-ацетилцистеїну. Перший з компонентів ефективно знижує інтенсивність взаємодії альдегідів з протеїнами організму, оскільки бере активну участь у процесі формування альдегідзалежних модифікацій протеїнів в організмі. Крім того, лізин проявляє імуномодельюючу та протівірусну, антидепресантну та анксиолітичну дію [6, 7]. *L*-лізин та *L*-гліцин є структурними компонентами молекули колагену — основи кісткової та сполучної тканин, та одними з мішеней за умов розвитку діабету. *N*-ацетилцистеїн входить до складу харчової добавки як донор *SH*-груп, які також є акцепторами альдегідів, і, таким чином, забезпечують як антиоксидантний захист, так і знижують рівень гіперкарбонільного стану.

Ефективність запропонованої дієтичної добавки підтверджується дослідженнями, проведеними у відділі регуляції обміну речовин Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України на моделі цукрового діабету I типу [8] у щурів. Було показано, що при вживанні дієтичної добавки за наявності хвороби зменшувався вміст токсичних складових та їх продуктів в печінці щурів: загальна кількість альдегідів знижувалася в 5,7 рази, вміст карбонільних груп протеїнів — в 1,27 рази, ТБК-продуктів —

в 3,4 рази, карбоксиметиллізину в плазмі — в 2,25 рази. Також підвищувався рівень антиоксидантного захисту: вміст SH-груп збільшувався в 1,7 рази, визначені показники наближались до відповідних у здорових тварин.

Комплексна дієтична добавка при хелікобактеріозі. Підтримання титру *H. pylori* в межах норми є профілактикою виникнення захворювань шлунково-кишкового тракту. Патогенний вплив бактерії на організм господаря зумовлений підвищеною активністю ензиму уреазу [9], внаслідок дії якого сечовина (основний продукт азотистого обміну) в шлунку перетворюється на аміак, що локально змінює реакцію середовища шлунка з рН 2,0 до лужних значень (рН 4,8–7,4). Через це в осередках локалізації підвищеної кількості бактерії на слизовій оболонці шлунка виникає запалення, яке згодом може перерости у виразку [10].

Для корекції складу мікробіоценозу при інфікуванні хелікобактером пілорі, розроблено дієтичну добавку, яка покращує функціонування шлунково-кишкового тракту та підтримує задовільний стан здоров'я та працездатність у людей різного віку. Добавка є двокомпонентною та містить розчин срібла нітрату та порошок сечовини, тому, порівняно з існуючими добавками, є більш стійкою до зберігання за рахунок окремого фасування діючих речовин та використання тільки двох компонентів.

Срібла нітрат діє на клітини хелікобактер пілорі, що колонізують шлунок, через специфічне інгібування іонами срібла бактеріальної уреазної активності. Для пригнічення активності однієї молекули цього ензиму достатньо чотирьох іонів  $\text{Ag}^{2+}$  [11]. Але з іонами хлору, велика кількість яких є в середовищі шлунка, срібло утворює нерозчинний комплекс хлориду срібла. Відновлення розчинності срібла відбувається у присутності іонів амонію, тому другим компонентом добавки слугує сечовина.

Сечовина (карбамід) при потраплянні в шлунок, за допомогою каталітичної уреазної активності *H. pylori*, перетворюється на аміак.

При цьому в кислому середовищі шлункового соку збільшується концентрація іонів амонію, які утворюють з хлоридом срібла комплексну водорозчинну сполуку, що сприяє вивільненню катіонів срібла ( $\text{Ag}^{2+}$ ). Сечовина, як сама, так і в кислому середовищі, є токсичною для бактерій хелікобактер пілорі [12]. Також вона, як сильний антиоксидант [13], захищає клітини слизової оболонки шлунка від дії вільних радикалів, зокрема й тих, що утворюються в результаті життєдіяльності *H. pylori*.

Ефективність розробленої харчової добавки підтверджується дослідженнями проведеними у відділі регуляції обміну речовин Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України за участі добровольців, яких тестували на ступінь інфікованості *H. pylori* методом неінвазивного прямого уреазного тесту за допомогою апарату «Гелікотестер» (свідоцтво про державну реєстрацію №13543/2014). Наявність зазначених бактерій у шлунку оцінювали збільшенням у часі концентрації аміаку в зразках повітря з ротової порожнини після вживання пацієнтами препарату сечовини. Результати аналізу оцінювали за шкалою: від «—» — негативний результат, до «+++» — наявність хелікобактеріозу найвищого ступеня. Добровольці, що мали позитивний результат тесту із значенням «+++», протягом трьох тижнів вживали тричі на день розроблену добавку в рекомендованій дозі. Після цього було повторно проведено тест на визначення ступеню хелікобактеріозу шлунка. Результати дослідження мали шкалу значень від «—» до «+».

Таким чином, виходячи з вищенаведених результатів дослідження, розроблена добавка «Комплексна дієтична добавка при гіперкарбонільному стані» [2] містить дешеві та стійкі до зберігання компоненти, дозволяє ефективно зменшити інтенсивність гіперкарбонільного стану, що призводить до суттєвого зниження невластивих для організму модифікацій протеїнів при захворюванні на цукровий діабет. Це покращує функціонування організму,

підтримує його працездатність і загальний стан здоров'я та, відповідно, зменшує ризик виникнення ускладнень діабету.

Розроблена та запатентована дієтична добавка «Комплексна дієтична добавка при хелікобактеріозі» [1] містить дешеві та стійкі до зберігання компоненти, дозволяє ефективно

здійснювати профілактику та корекцію порушень мікробіоценозу шлунка, при інфікуванні хелікобактер пілорі, і тим самим покращити функціонування шлунково-кишкового тракту, підтримати працездатність і стан здоров'я людини, а також знизити ризик виникнення онкозахворювань, спричинених *H. pylori*.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Патент України 116503 UA. Комісаренко С.В., Шандренко С.Г., Захаріна Г.М. Комплексна дієтична добавка при гелікобактеріозі.
2. Патент на корисну модель 125508 UA. Крисюк І.П., Володіна Т.Т., Шандренко С.Г. Комплексна дієтична добавка при гіперкарбонільному стані.
3. Michael J., Fowler M.D. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008. V. 26, no. 2. P. 77–82.
4. Прудіус П.Г., Власенко М.В., Гуріна Н.І., Майструк С.Б. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2010. Т. 8, № 32. С. 49–52.
5. Boehm B.O., Schilling S., Rosinger S., Lang G.E., Lang G.K., Kientsch-Engel R., Stahl P. Elevated serum levels of N(epsilon)-carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, are associated with proliferative diabetic retinopathy and macular oedema. *Diabetologia*. 2004. V. 47, no. 8. P. 1376–1379.
6. Западнюк В.І., Купраш Л.П., Заїка М.У., Безверхая І.С. *Амінокислоти в медицині*. Київ: Здоров'є, 1982. 200 с.
7. Северьянова Л.А., Долгинцев М.Е. Современные представления о действии аминокислоты L-лизина на нервную и иммунную регуляторные системы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2007. № 2. С. 67–79.
8. Патент России №2400822. Закирьянов А.Р., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Клименко Е.Д., Поздняков О.М. Способ моделирования сахарного диабета I типа у крыс.
9. Ng T.M., Fock K.M., Ho J., Tan A.L., Chia S.C., Yap C.K., Chew C.N., Chee E.N. Clotest (rapid urease test) in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Singapore Med. J.* 1992. V. 33, no. 6. P. 568–569.
10. Stolte M., Meining A. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *The Oncologist*. 1998. V. 3, no. 2. P. 124–128.
11. Диксон М., Уэбб Э. *Ферменты*. Москва: Мир, 1966. 406 с.
12. Greig M.A., Neithercut W.D., Hossak M., McColol R.T.L. Harnessing of urease activity of *Helicobacter pylori* to induce self-destruction of the bacterium. *J. Clin. Pathol.* 1991. No. 44. P. 157–159.
13. Wang X., Wu L., Aouffen M., Mateescu M.A., Nadeau R., Wang R. Novel cardiac protective effects of urea: from shark to rat. *British Journal of Pharmacology*. 1999. V. 128, no. 7. P. 1477–1484.

Стаття надійшла до редакції 07.12.17

#### REFERENCES

1. *Patent of Ukraine 116503 UA*. Komisarenko S. V., Shandrenko S. G., Zaharina G. M. Kompleksna dietychna dobavka pry helicobakteriozi [in Ukrainian].
2. *Patent of Ukraine 125508 UA*. Krysiuk I. P., Shandrenko S. G., Volodina T.T. Kompleksna dietychna dobavka pry hiperkarbonilnomu stany [in Ukrainian].
3. Michael, J., Fowler, M. D. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77–82.
4. Prudius, P. G., Vlasenko, M. V., Hurina, N. I., Majstruk, S. B. (2010). Problema obliku hronichnyh uskladnen' u hvoryh na zukrovyy diabet. *International journal of endocrinology (IEJ)*, 8(32), 49–52 [in Ukrainian].
5. Boehm, B. O., Schilling, S., Rosinger, S., Lang, G. E., Lang, G. K., Kientsch-Engel, R., Stahl, P. (2004). Elevated serum levels of N(epsilon)-carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, are associated with proliferative diabetic retinopathy and macular oedema. *Diabetologia*, 47(8), 1376–1379.
6. Zapadnjuk, V. I., Kuprash, L. P., Zaika, M. U., Bezverhaja, I. S. (1982). *Aminoacids in medicine*. Kiev: Zdorov'e [in Russian].

7. Sever'janova, L. A., Dolgintzev, M. E. (2007). Sovremennyye predstavleniya o dejstvii aminokisloty L-lizina na nervnuju I imunnyjy reguljatornyye sistemy. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*, 2, 67–79 [in Russian].
8. Patent of Russia №2400822. Zakir'janov A. R., Velikij D. A., Onischenko N. A., Klimenko E. D., Pozdnjakov O. M. Sposob modelirovaniya saharного diabeta I tipa u kryс [in Russian].
9. Ng, T. M., Fock, K. M., Ho, J., Tan, A. L., Chia, S. C., Yap, C. K., Chew, C. N., Chee, E. N. (1992). Clotest (rapid urease test) in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Singapore Med.J.*, 33(6), 568–569.
10. Stolte, M., Meining, A. (1998). *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *The Oncologist April*, 3(2), 124–128.
11. Dixon, M., Webb, E. C. (1966). *Enzymes*. Moskva: Mir [in Russian].
12. Greig, M. A., Neithercut, W. D, Hossak, M., McColo, R. T. L. (1991). Harnessing of urease activity of *Helicobacter pylori* to induce self-destruction of the bacterium. *J. Clin. Pathol.*, 44, 157–159.
13. Wang, X., Wu, L., Aouffen, M., Mateescu, M. A., Nadeau, R., Wang, R. (1999). Novel cardiac protective effects of urea: from shark to rat. *British Journal of Pharmacology*, 128(7), 1477–1484.

Received 07.12.17

*Krysiuk, I.P., Gudkova, O.O., and Shandrenko, S.G.*

Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine,  
9, Leontovicha St., Kyiv, 01601, Ukraine,  
+380 44 234 59 74, +380 44 279 63 65, secretar@biochem.kiev.ua

#### INNOVATIVE PROPOSALS ON THE IMPLEMENTATION OF DIETARY SUPPLEMENTS FOR DIABETES MELLITUS AND HELICOBACTERIOSIS

**Introduction.** Diabetes mellitus and gastrointestinal tract pathology are among the most common pathology of modern society. In Ukraine, the number of patients with all types of diabetes increases, with gastrointestinal tract diseases caused by *Helicobacter pylori* showing intensive upward dynamics because of transmission in domestic conditions.

**Problems.** Therefore, two dietary supplements for the prevention and mitigation of diabetes mellitus and stomach helicobacteriosis have been developed on the basis of fundamental research conducted in the Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine.

**Purpose.** To evaluate the effectiveness of these dietary supplements.

**Materials and Methods.** The effectiveness of developed nutritional supplements has been confirmed by *in vivo* experiments. The degree of *H. pylori* infection ingress has been determined by non-invasive direct urease test using *Helicotester device*.

**Results.** The results have shown a high efficacy of the developed dietary supplements. Thus, the dietary supplement for diabetes reduces the content of toxic components, such as total amount of aldehydes, carbonyl groups and postsynthetic modification of proteins, which can suppress development of diabetes complications. The dietary supplement for helicobacteriosis has been proved to enable reducing the degree of *H. pylori* infection ingress in stomach, which can effectively prevent the development of gastrointestinal tract diseases.

**Conclusions.** The developed dietary supplements contain cheap and stable long-storable components, enable to effectively reduce the content of toxic components in the patients with diabetes and manifestations of certain gastrointestinal tract diseases, to improve the functioning of the body, and to maintain its working capacity and health.

The authors are looking for investors to application of these dietary supplements to production.

**Keywords:** dietary supplements, diabetes, helicobacteriosis, glycine, lysine, N-acetylcysteine, urea, and silver nitrate.

*И.П. Крисяк, О.А. Гудкова, С.Г. Шандренко*

Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины,  
ул. Леонтовича, 9, Киев, 01601, Украина,  
+380 44 234 5974, +380 44 279 6365, secretar@biochem.kiev.ua

#### ИННОВАЦИОННЫЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ДИЕТИЧЕСКИХ ДОБАВОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗЕ ЖЕЛУДКА

**Введение.** Заболевание сахарным диабетом и патологии желудочно-кишечного тракта являются одними из наиболее распространенных заболеваний современного общества. В Украине постоянно растет количество больных диабетом, а заболевания желудочно-кишечного тракта, инициированные инфицированностью *Helicobacter pylori*, имеют динамику стремительного роста в связи с бытовым характером распространения бактерии.



**Проблематика.** В Институте биохимии им. А.В.Палладина НАН Украины на основании полученных результатов фундаментальных исследований разработаны диетические добавки для профилактики и уменьшения негативных последствий диабета («Комплексная диетическая добавка при гиперкарбонильном состоянии») и патологии желудочно-кишечного тракта («Комплексная диетическая добавка при хеликобактериозе»).

**Цель.** Оценить эффективность применения разработанных диетических добавок.

**Материалы и методы.** Эффективность разработанных пищевых добавок подтверждено опытами *in vivo*. Степень инфицированности *H. pylori* определяли методом неинвазивного прямого уреазного теста при помощи аппарата «Геликотестер».

**Результаты.** Показано высокую эффективность разработанных комплексных добавок, поскольку при употреблении диетической добавки при диабете уменьшалось содержание токсических составляющих (снижение количества альдегидов, карбонильных групп протеинов, постсинтетических модификаций протеинов), что тормозит развитие осложнений этой патологии, а диетическая добавка при хеликобактериозе способна понижать уровень инфицированности желудка бактерией *Helicobacter pylori*, что способствует профилактике ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта.

**Выводы.** Разработанные диетические добавки содержат дешевые и стойкие к хранению компоненты, позволяют эффективно уменьшить содержание токсических составляющих при сахарном диабете и проявления отдельных заболеваний желудочно-кишечного тракта, улучшить функционирование организма, поддержать его работоспособность и общее состояние здоровья.

Авторы ищут заинтересованных лиц для сотрудничества по вопросам внедрения в производство своих разработок.

**Ключевые слова:** диетическая добавка, диабет, хеликобактериоз, глицин, лизин, N-ацетилцистеин, карбамид, серебра нитрат.