

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ
ПАТОЛОГІЇ ім. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

**Директор ДУ «Інститут проблем
ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН
України», чл.-кор. НАМН
України, д. м. н., професор**



Ю. І. Карабенцев

21 бересень 2017 р.

ЗВІТ

про проведення клінічного дослідження

**«Оцінка ефективності і переносимості функціонального продукту
Чорнична паста у пацієнтів з ожирінням, порушенням толерантності до
глюкози, цукровим діабетом 2 типу»**

Замовник:

ТОВ «ДІ-ЛАЙН ГРУП»

Адреса: 03191, Україна, м Київ,
вул. Маршала Якубовського, 2

Клінічна база:

**Клініка Державної установи «Інститут проблем
ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
НАМН України»**

Адреса: вул. Алчевських, 10, м. Харків, Україна, 61002

ВИКОНАВЦІ

Керівник дослідження
Зав. відділенням фармакотерапії
ендокринних захворювань, д-р.
мед. наук, професор

Н. О. Кравчун

Відповідальний виконавець
Наук. співроб. відділення
фармакотерапії ендокринних
захворювань, канд. мед. наук

О. Г. Дорош

Ст. наук. співроб. відділення
фармакотерапії ендокринних
захворювань, канд. мед. наук, с.н.с.

О. В. Земляніцина

Доцент кафедри ендокринології та
дитячої ендокринології ХМАПО,
канд. мед. наук

А. О. Черняєва

Доцент кафедри ендокринології та
дитячої ендокринології ХМАПО

I. П. Дунаєва

Ст. наук. співроб. лабораторії
епідеміології ендокринних
захворювань та організації
спеціалізованої допомоги,
к. мед. н., с.н.с.

К. В. Місюра

Лікар-ендокринолог
консультативної поліклініки

Ю. О. Тітова

Зав. кабінетом функціональної
діагностики

О. Д. Курило

Зав. лабораторії імунології та
імуноферментних досліджень

I. I. Алексєєва

Зав. клініко-діагностичної
лабораторії, лікар-лаборант

Л. І. Зайцева

Лікар-офтальмолог

Л. В. Літвінова

ЗМІСТ

Стор.	
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	4
ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ	5
КРИТЕРІЙ ВКЛЮЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ У ДОСЛІДЖЕННЯ ...	6
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	6
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	8
РЕЗЮМЕ	12

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АТ	– артеріальний тиск
АКМ	– активна клітинна маса
АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
БЖМ	– безжирова маса
ГК _н	– глікемія крові натще
ГК _{пп}	– глікемія крові постпрандіальна
ГК _{ср}	– глікемія крові середньодобова
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЖМ	– жирова маса
IPI	– імуноактивний інсулін
КА	– коефіцієнт атерогенності
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НОМА-ІР	– індекс інсулінорезистентності
ЗХС	– загальний холестерин
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ЦД	– цукровий діабет
ТГ	– тригліцериди
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНП	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
НbA1с	– глікозильований гемоглобін
β-ЛП	– β-ліпопротеїди

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

У клініці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» було проведено відкрите шестимісячне клінічне дослідження оцінки ефективності і переносимості функціонального продукту Чорнична паста у пацієнтів з ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, цукровим діабетом 2 типу.

На даний час в Україні за інноваційною технологією створено харчовий продукт тривалого терміну зберігання – Чорнична паста LiQberry.

Суть унікальної технології полягає в нанноподрібненні з одночасним нехімічних гідролізом чорничної ягоди за рахунок пульсації тиску в спеціально спроектованих для цього апаратах.

Паста ягід чорниці – фітокомпозиція, що виготовляється з гомогенізованих з насінням і шкіркою ягід чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus*), віднесенеї до списку лікарських речовин, які застосовуються в офіційній і народній медицині, харчовій промисловості України і в багатьох країнах світу.

До складу функціонального продукту Чорнична паста LiQberry входять:

- вуглеводи (5,3-7,4 %): глюкоза, фруктоза, сахароза, пектин;
- органічні кислоти (0,9-1,28 %): лимонна, молочна, щавлева, яблучна, бурштинова, урсулова;
- вітаміни: аскорбінова кислота (5-6 мг%), каротин (0,75-1,65 мг%),
- вітаміни групи В: тіамін (0,045 мг%), рибофлавін (0,08 мг%), нікотинова кислота (2,1 мг%);
- флавоноїди (790 мг%): астрагалін, гіперин, кверцетин, ізокверцетин, рутин;
- антоціани (30 мг%): дельфінідин, ідаїн, малвідин, міртіллін, петунідин;
- фенолокислоти: кавова, хінна, хлорогенова (18 мг%);
- феноли та їх похідні: гідрохіон, асперулозид, монотропеозид;
- дубильні речовини;
- катехіни (6 мг%): галлокатехін, епікатехін, епігаллокатехін, епігаллокатехінгаллата;
- ефірні масла;

- циклічний шестиатомний спирт інозит;
- похідні антрацена.

КРИТЕРІЙ ВКЛЮЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ У ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 30 пацієнтів (13 чоловіків і 17 жінок) хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу або з порушенням толерантностю до вуглеводів в поєданні з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХГ), які приймали в якості цукрознижуvalьної терапії пероральні цукрознижуvalьні препарати у вигляді монотерапії або в поєданні з базальним інсуліном. Вік хворих становив від 30 до 80 років, середній вік – $(58,5 \pm 3,19)$ років.

У пацієнтів не було в анамнезі жовчнокам'яної хвороби, постхолецистектомічному синдрому.

Тривалість захворювання на ЦД 2 типу склала, в середньому $(8,46 \pm 2,85)$ років.

На фоні основної цукрознижуvalьної терапії пацієнти для корекції метаболічних порушень отримували функціональний продукт Чорнична паста LiQberry з розрахунку 1 грам на 1 кг маси тіла після їжі у вигляді морсу в 100 мл води або запиваючи 100 мл води, щодня і без перерв протягом 6 місяців.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали за показниками глікемії натщесерце, постпрандіальної глікемії і рівня гліказильованого гемоглобіну (HbA1c). Вихідний рівень HbA1c в середньому склав $(6,93 \pm 0,22)\%$.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методи дослідження включали:

– Визначення індексу маси тіла, об'єму жирової тканини (біоімпедансний метод) до лікування, через 3 та 6 місяців терапії. Для визначення складу тіла використовувався програмно-апаратний комплекс «Діамант – АІСТ-ІРГТ» ЗАО «ДІАМАНТ» (Патент 2093069 РФ).

В ході дослідження проведена оцінка наступних параметрів:

- 1) жирова маса (ЖМ);
- 2) безжирова маса (БЖМ) тіла (БЖМ = маса тіла — ЖМ);

3) активна клітинна маса (АКМ) (маса усіх клітин, в яких відбуваються метаболічні процеси);

- Визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і тригліцеридів (ТГ) до лікування, через 3 і 6 місяців терапії.

- Визначення рівня глюкози крові (ГК), глікозильованого гемоглобіну (НbA1c) до лікування та через 6 місяців терапії.

- Імунореактивний інсулін до та через 6 місяців лікування визначався у хворих, які не отримували терапію інсуліном.

- Визначення показників кардіогемодинаміки до лікування, через 3 і 6 місяців терапії.

- Визначення стану очного дна до лікування, через 3 і 6 місяців терапії.

Рівень артеріального тиску (АТ) вимірювали на плечовій частині лівої верхньої кінцівки на рівні серця за допомогою класичного механічного сфігмоманометра після 5 хвилин перебування хворого в стані спокою в положенні сидячи. Рівень АТ розраховували як середнє трьох послідовних вимірювань.

Біохімічні дослідження проводилися в атестованих на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду клініко-діагностичній лабораторії (свідоцтво № 100-290/2015 дієсне до 19.11.2018 р.) ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

Показники глікемії протягом доби, в тому числі глікемію крові натще (ГК_н), глікемію крові постпрандіальну (ГК_{пп}) визначали глукозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosen C line», також проводився розрахунок показників глікемії крові середньодобової (ГК_{ср}), амплітуди глікемії, НbA1c колориметричним методом.

Визначення показників ліпідного спектра крові включало: дослідження ЗХС, ХС ЛПВЩ ферментативним методом за допомогою наборів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), «ЛВЩ-холестерин-Ново» (Росія) β-ліпопротеїдів (β-ЛП) – турбодіметричним методом; загального білірубіну –

методом Йендрашіка на апаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т і Фотометр РМ 2111-У «Солар». Розрахунок вмісту в крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і коефіцієнта атерогенності (КА) проводився за загальноприйнятими формулами.

Дослідження тимолової проби в сироватці крові проводили за методом Мак-Лагана; активність аланінаміотрансферази (АлАТ) і аспартатаміотрансферази (АСТ) в сироватці крові визначали методом Рейтман-Френкеля на апаратах Флюорат-02-АВЛФ-Т і Фотометр РМ 2111-У «Солар». Також проводили розрахунок коефіцієнта де Рітіса, що представляє собою співвідношення активності сироваткових АсАТ і АлАТ, в нормі цей показник в середньому становить ($1,33 \pm 0,42$) або коливається від 0,91 до 1,75.

При обробці клініко-функціональних результатів використовувалися методи описового статистичного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На тлі застосування функціонального продукту Чорнична паста LiQberry, яка призначалася додатково до стандартної цукрознижуючої терапії протягом 6 місяців пацієнти відзначали поліпшення загального самопочуття, а саме, зниження проявів астенічного синдрому, поліпшення працездатності, збільшення фізичної та емоційної активності. Серед побічних ефектів деякі пацієнти відзначали появу запорів, проте робота кишковика коректувалася призначенням препаратів, що регулюють моторику травного тракту, останнє не сприяло відмовленню пацієнтів від застосування даного функціонального продукту.

Алергічних реакцій на фоні прийому функціонального продукту Чорнична паста LiQberry не було зафіксовано. У обстежуваних хворих значно покращилися показники вуглеводного обміну за 3 і 6 місяців спостереження, а саме ГК_H, ГК_{CP}, амплітуда глікемії і HbA1c. IPI і НОМА-IP у пацієнтів, які не отримували інсулінотерапію, достовірно знизилися на тлі застосування функціонального продукту Чорнична паста LiQberry через 6 місяців у порівнянні з вихідними значеннями на момент початку клінічного дослідження (рис. 1, 2).

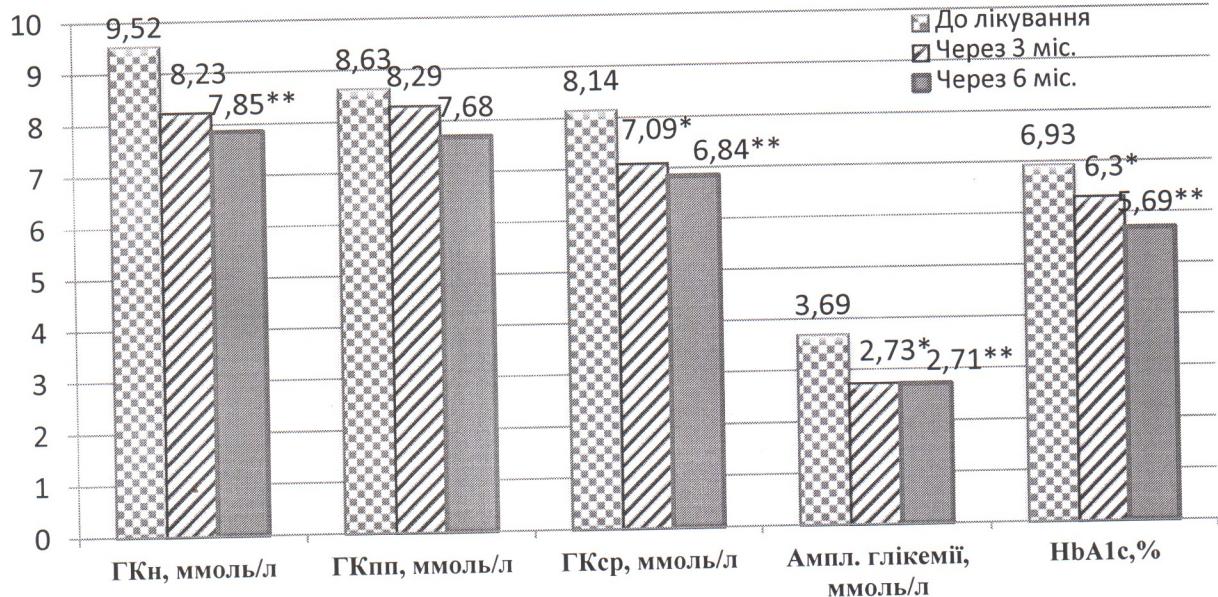


Рис. 1 Показники вуглеводного обміну у пацієнтів на тлі застосування функціонального продукту Чорнична паста LiQberry:

* – значущість розходжень при порівнянні показників до лікування і через 3 місяці терапії ($p < 0,05$);

** – значущість розходжень при порівнянні показників до лікування і через 6 місяців терапії ($p < 0,05, p < 0,001$)

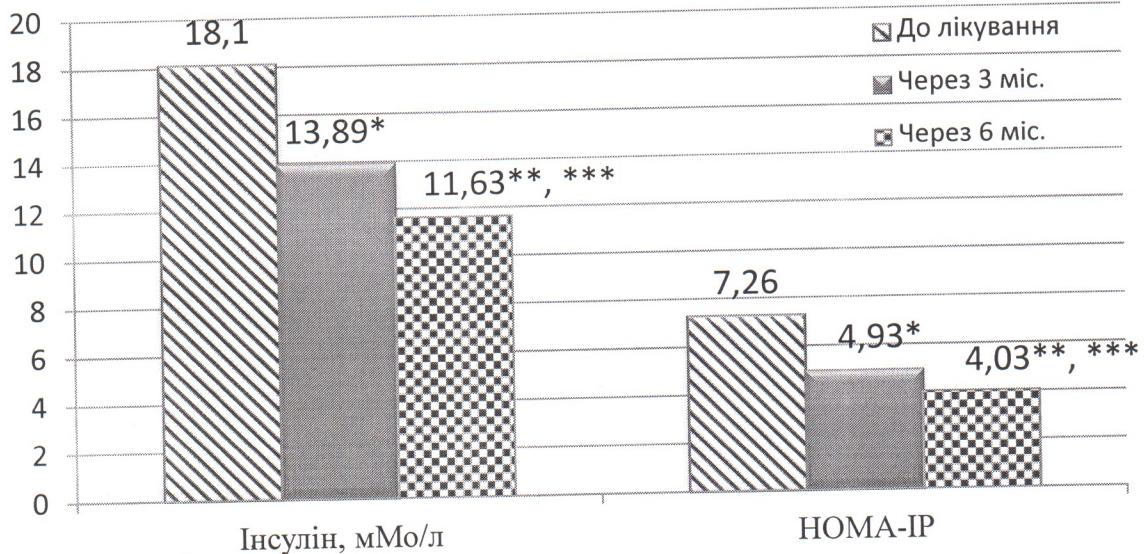


Рис. 2 Показники ступеня IP у обстежених пацієнтів на тлі застосування функціонального продукту Чорнична паста LiQberry:

* – значущість розходжень при порівнянні показників до лікування і через 3 місяці терапії ($p < 0,01$);

** – значущість розходжень при порівнянні показників до лікування і через 6 місяців терапії ($p < 0,001$)

*** – значущість розходжень при порівнянні показників через 3 і 6 місяців терапії ($p < 0,05, p < 0,001$)

Таким чином, застосування функціонального продукту Чорнична паста LiQberry в комплексі зі стандартною цукрознижуючою терапією значуще покращило показники вуглеводного обміну не зважаючи на те, що на початку дослідження хворі були у стані субкомпенсація вуглеводного обміну.

Отримані дані свідчать про позитивний ефект включення в комплекс цукрознижувальної терапії продуктів функціонального харчування.

При оцінці динаміки ліпідного обміну відзначено достовірне зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, а також достовірне збільшення так званих «корисних» фракцій ХС ЛПВІЩ. Також значно покращився функціональний стан печінки за даними тимолової проби, β -ліпопротеїдів, білірубіну і трансаміназ, а також коефіцієнта де Рітіса (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну на тлі застосування функціонального продукту Чорнична паста LiQberry, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	До лікування	Через 3 міс.	Через 6 міс.
ЗХС, ммоль/л	$6,09 \pm 0,27$	$4,94 \pm 0,2$ $p_{d-3} < 0,001$	$4,14 \pm 0,16$ $p_{d-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,01$
ТГ, ммоль/л	$2,55 \pm 0,22$	$1,85 \pm 0,23$ $p_{d-3} < 0,05$	$1,55 \pm 0,23$ $p_{d-6} < 0,01$
ХС ЛПВІЩ, ммоль/л	$0,99 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,02$ $p_{d-3} < 0,001$	$1,21 \pm 0,04$ $p_{d-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,42 \pm 0,62$	$3,19 \pm 0,24$	$2,37 \pm 0,16$ $p_{d-6} < 0,01$ $p_{3-6} < 0,01$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$1,22 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,12$ $p_{d-3} < 0,05$	$0,67 \pm 0,11$ $p_{d-6} < 0,001$
КА	$4,89 \pm 0,29$	$3,89 \pm 0,25$ $p_{d-3} < 0,01$	$2,74 \pm 0,17$ $p_{d-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$

Примітка. p – значущість розходжень при порівнянні показників

Таблиця 2

**Показники функціонального стану печінки у пацієнтів на тлі застосування функціонального продукту
Чорнична паста LiQberry, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)**

Показник	До лікування	Через 3 міс.	Через 6 міс.
β -ЛП, ед.	$91,35 \pm 4,6$	$67,73 \pm 4,49$ $p_{d-3} < 0,001$	$54,43 \pm 3,18$ $p_{d-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,05$
Білірубін, мкмоль/л	$18,46 \pm 4,72$	$12,46 \pm 0,77$	$10,72 \pm 0,64$
Тимолова проба, од.дн.	$3,74 \pm 0,3$	$2,91 \pm 0,24$ $p_{d-3} < 0,05$	$2,27 \pm 0,17$ $p_{d-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,05$
АсАт, мкмоль/год.мл	$0,8 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,03$ $p_{d-3} < 0,001$	$0,41 \pm 0,03$ $p_{d-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,001$
АлАт, мкмоль/год.мл	$0,82 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,06$ $p_{d-3} < 0,05$	$0,47 \pm 0,04$ $p_{d-6} < 0,001$ $p_{3-6} < 0,05$
АсАТ/АлАТ	$1,09 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,09$	$1,03 \pm 0,11$

Примітка. р – значущість розходжень при порівнянні показників

В ході дослідження відзначено зниження показників систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску до лікування через 3 і 6 місяців терапії: САТ – ($136,0 \pm 2,78$); ($132,0 \pm 2,46$) і ($130,0 \pm 2,52$) мм рт. ст, відповідно; ДАТ – ($80,62 \pm 3,03$); ($80,42 \pm 2,98$) і ($80,34 \pm 2,89$) мм рт. ст, відповідно. Серцева діяльність за даними ЕКГ не змінювалася.

На підставі оцінки стану очного дна при застосуванні функціонального продукту Чорнична паста LiQberry через 6 місяців відзначено посилення гостроти зору і розширення полів зору, а також прискорення поновлення сітківки ока, що покращувало чутливість до світла.

За допомогою біоімпедансного методу проведено визначення складу тіла з використанням програмно-апаратного комплексу «Діамант – АІСТ-ІРГТ» ЗАО «ДІАМАНТ» і виявлено склад жирової маси (ЖМ); безжирової маси (БЖМ) тіла (БЖМ = маса тіла – ЖМ) і активної клітинної маси (АКМ) (маса всіх клітин, в яких відбуваються метаболічні процеси) (табл. 3).

Таблиця 3

**Склад тіла пацієнтів на тлі застосування функціонального продукту
Чорнична паста LiQberry ***

Параметр	Статист. параметр	До лікування	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Жирова маса, кг	Mean(SD)	41,44 (5,65)	31,69(4,0)	22,76(4,68)
	Median	40,98	31,99	22,60
	[Q1-Q3]	[36,63-43,93]	[28,86-33,99]	[20,2-26,38]
Безжирова маса, кг	Mean(SD)	62,39(7,82)	58,96(8,74)	57,02(9,07)
	Median	60,81	56,01	53,38
	[Q1-Q3]	[57,81-69,37]	[52,99-62,78]	[50,09-66,02]
Активна клітинна маса, кг	Mean(SD)	41,77(5,00)	39,56(5,68)	37,91(5,46)
	Median	39,26	36,54	35,80
	[Q1-Q3]	[37,67-45,38]	[34,44-40,56]	[32,44-41,8]

Примітка. * – р – значущість розходжень по всіх середніх значеннях 0,01.

Отримані результати засвідчують поліпшення параметрів, які характеризують масу тіла – зменшення жирової маси тіла, збільшення безжирової і активної клітинної маси.

РЕЗЮМЕ

Проведене дослідження свідчить про ефективність застосування функціонального продукту Чорнична паста LiQberry в комплексі стандартної терапії різних ступенів порушення вуглеводного обміну, а саме достовірне зниження ГК_H, ГК_{CP}, амплітуди глікемії і HbA1c.

Відзначено позитивний вплив на показники ліпідного обміну (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і ХС ЛПВЩ), функціональний стан печінки. Виявлено зниження проявів інсульнорезистентності, а саме збільшення чутливості тканин до інсуліну за даними IPI і HOMA-IP.

Покращився стан очного дна і показники артеріального тиску.

Зменшення жирової маси тіла і збільшення безжирової і активної клітинної маси у обстежуваних хворих свідчило про поліпшення

метаболічних параметрів в організмі, в першу чергу, зниження локального запалення в жировій тканині.

Дані результати свідчать про необхідність подальшого вивчення позитивних властивостей функціонального продукту Чорнична паста LiQberry у пацієнтів з ендокринопатія і метаболічними порушеннями та позитивний ефект його використання в повсякденній клінічній практиці.