

Федеральное медико-биологическое агентство

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства»

ООО «Научно-исследовательский центр фармако-эпидемиологических исследований»

М.Ю. Андреев, К.А. Карузин, Т.Г. Сатарова, В.И. Бойцов, Ю.В. Мирошникова,
Т.А. Пушкина, И.А. Берзин

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ КОМПЛЕКСОВ МИКРОНУТРИЕНТОВ С
ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА У
ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ В
ОЛИМПИЙСКИХ ВИДАХ СПОРТА**

Методические рекомендации

Под редакцией проф. В.В. Уйба

Москва 2018

ГРНТИ 76.35.41
УДК 61:796/799

Утверждены Ученым советом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» и рекомендованы к изданию (протокол № 16 от 29 марта 2018 г.). Введены впервые.

М.Ю. Андреев, К.А. Карузин, Т.Г. Сатарова, В.И. Бойцов, Ю.В. Мирошникова, Т.А. Пушкина, И.А. Берзин. Методические рекомендации по применению комплексов микронутриентов с замедленным высвобождением биологически активных веществ для коррекции метаболизма у высококвалифицированных спортсменов в олимпийских видах спорта. Методические рекомендации. Под ред. проф. В.В. Уйба // М.: ФМБА России, 2018. – 21 с.

Методические рекомендации предназначены для врачей по спортивной медицине, врачей ЛФК. Методические рекомендации описывают принципы, служащие фундаментом методики микрорегуляции активности метаболических систем. Представленный лабораторный биохимический комплекс методик и оборудования имеет широкое применение для диагностических целей и позволяет детально проникнуть в понимание работы биохимических процессов в организме спортсмена. Коррекция с помощью микронутриентов, позволяет получить повышение эффективности метаболических процессов, положительно влияющих на показатели работоспособности и восстановления, способствующих выходу атлета на лидирующие позиции. Представленная комбинированная методика диагностики и коррекции нарушений может использоваться, как дополнительный крайне информативный метод обследования во время УМО, так и в условиях учебно-тренировочного процесса. Конструктивное взаимодействие с врачами сборных команд и согласованный распорядок тестирований позволит добиться повышения эффективности тренировочной деятельности высококвалифицированных спортсменов.

ГРНТИ 76.35.41
УДК 61:796/799

© Федеральное медико-биологическое агентство, 2018
© ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, 2018
© ООО НИЦ ФЭИ, 2018

Настоящие методические рекомендации не могут быть полностью или частично воспроизведены, тиражированы и распространены без разрешения Федерального медико-биологического агентства

ВВЕДЕНИЕ

Для спорта высших достижений в настоящее время характерны высочайшие требования, предъявляемые к организму спортсмена. Крайне актуально внедрение инноваций, способных улучшить показатели работоспособности и оптимизировать восстановление спортсмена, помочь врачу в этом вопросе. Одной из таких инноваций является метаболическая коррекция биохимических систем. Комплексно и последовательно применяя расширенное биохимическое тестирования, выявляющее состояние пула определенного спектра микрометаболитов, характеризующих внутриклеточные процессы и специального математического анализа проводится определение лимитирующих функционально значимых звеньев метаболической сети.

Корректирующее воздействие на организм спортсмена может быть проведено как полностью индивидуализировано, так и с использованием принципов частичной индивидуализации, разработанной в рамках НИР «Нутриент -16».

Полная индивидуализация включает коррекцию метаболизма конкретного спортсмена на основании полного, развернутого спектра тестов, расширенного анализа всей картины. При частичной индивидуализации используется понятие типового метаболического кластера. Для данного метода можно использовать некоторые из следующих параметров: Антиоксидантная емкость, Глутатион, Глутатион пероксидаза, Супероксиддисмутаза, Окисленные ЛПНП, 8-ISO-PGF2 alpha.

Для практической реализации данной методики важно взаимодействие врача спортивной команды с исследовательской лабораторией в организации бесперебойной цикличности и соблюдения стандартных условий процедуры забора биологических образцов.

Ниже представлен алгоритм планирования, выполнения процедур тестирования и обеспечения спортсменов.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БАЗА

1. Газовая хроматография осуществляется с помощью прибора Agilent 7820A, который обеспечивает высокую точность и воспроизводимость результатов, имеет достаточный объем для одновременного тестирования групп биообразцов.



Рисунок 1 Agilent 7820A

Типы доступных детекторов: детектор теплопроводности (TCD, предел детектирования (n-C3): 8×10^{-10} г/л, линейный динамическим диапазоном $> 10^5$)), азотно-фосфорный детектор (NPD предел детектирования (малатион): $< 2 \times 10^{-13}$ г P/сек, линейный динамический диапазон: $> 10^5$, селективность: 25 000:1 (N:C), 75 000:1 (P:C)); пламенно-ионизационный детектор (FID, предел детектирования (n-C16): $< 1 \times 10^{-12}$ гC/сек, линейный динамический диапазон: $> 10^7$) или электрозахватным детектором (micro-ECD, предел детектирования (по Линдану): $< 2 \times 10^{-14}$ г P/сек, линейный динамический диапазон: $> 10^4$), а также масс-спектрометрический детектор (MSD, диапазон атомных чисел: 1,5 - 1050

а.е.м., предел детектирования (сигнал/шум): $> 500:1$ для 1×10^{-12} г октофторнафталина с диффузионным насосом).

2. Анализатор с произвольным порядком выполнения биохимических тестов и тестов специфических белков. Также может использоваться для выполнения специальных, пользователем определенных, тестов. Максимально возможное количество запрограммированных тестов – 200. Ионоселективный блок для Konelab 20i используется для измерения концентрации ионов электролита – Na^+ , K^+ , Cl^- , Li^+



Рисунок 2 Анализатор Konelab

3. Промыватель планшетов HydroFlex™ (Tecan) – многофункциональное устройство обеспечивающее промывку микропланшетов для проведения иммуноферментного анализа (ИФА), промывку при анализе клеточных культур; промывку от белковых элементов, находящихся на микропланшете. Автоматический промывочный комплекс HydroFlex™ во время вакуумной фильтрации может использоваться для удаления фрагментов нуклеиновых кислот после ПЦР, а также при использовании методик с магнитными частицами. К устройству подходят многие типы планшетов формата 96х разных форм: стрипованные, плоско и круглодонные и с уменьшенным диаметром лунок. Устройство может работать самостоятельно

или как часть ИФА систем того же производителя. Микропланшетный фотометр Sunrise* Tecan универсальное устройство позволяющее использовать все методики ИФА для клинической, фармацевтической и научной диагностики. Микропланшетный ридер Tecan Sunrise фотометр в формате планшета 96х подходит для выполнения широкого спектра тестов.



Рисунок 3 Автоматический промыватель планшетов и фотометр ТЕСАН

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Метаболическое тестирование является логическим развитием анализа биологических жидкостей. При рутинном биохимическом анализе проводится оценка макроскопических показателей, например, уровень белка, некоторых ферментов (АЛТ, АСТ), глюкоза и так далее, которые оцениваются с точки зрения референсных нормальных. Метаболическое тестирование отличают следующие принципиальные позиции:

- оцениваются микрометаболиты биохимических процессов (визопростаны, оксипириды и т.д);
- оценивается уровень микроэлементов и витаминов в плазме крови;
- производится перекрестный анализ взаимозависимых элементов, результатом которого является получение представления о состоянии, лежащих в основе показателей биохимических процессов.

Условная схема на рисунке 4 описывает принцип анализа метаболических путей. Если недостаточно вещества В, то это говорит о дефиците субстрата А, низкой активности фермента 1, или нехватке кофермента 1. Проанализировав количество субстрата А и активность второй метаболической сети (Субстрат С > Продукт D) становится возможным установления лимитирующего звена. В случае, если субстрат А ниже нормы – это указывает на дефицит производства или нарушение всасывания субстрата А. При нормальных значениях субстрата А, субстрата С и продукта D можно судить о снижении уровня активности фермента 1. Если же показатели субстрата А и С в норме, а продукта D ниже нормы – можно делать выводы о нехватке кофермента 1.



Рисунок 4 Условная схема метаболона

Использование данной методики в клинической практике позволит выявить особенности протекания метаболических процессов пациента. В свете решения задач, стоящих перед спортивной медициной принципиально то, что метаболическое тестирование в меньшей степени оперирует понятиями нормальных показателей или отклонения от них, а интегративно анализирует лежащие в их основе биохимические процессы.

Поддержание эффективности метаболических систем на должном уровне крайне важно в любом виде человеческой деятельности. При этом, в спорте высших достижений результатом этого является:

- повышение работоспособности;

-оптимизация процессов восстановления, сокращение его времени, как следствие, приводящая к опосредованному увеличению работоспособности спортсмена;

-скорейшее восстановление после микротравм и повреждений анатомических структур;

-оптимальная работа систем организма и повышение качества жизни и психоэмоционального благополучия спортсмена.

Для высококвалифицированных спортсменов различие в результатах, соответствующих первому и четвертому местам может составлять менее 0,1%. Таким образом, даже незначительная прибавка эффективности функционирования метаболической системы способна вывести спортсмена на лидирующие позиции.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ

Применение методики предусматривает выполнение следующих позиций:

1. Забор крови должен быть произведен натощак утром. За 24 часа до отбора биологических образцов следует, по возможности, исключить прием других препаратов и БАДов и интенсивную физическую нагрузку.
2. Следует второй отбор крови планировать через три месяца после первого.
3. Отборы крови не рекомендуется назначать на предсоревновательный и соревновательный периоды

МЕТОДИКА ЗАБОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ

Отбор крови должен производиться в специально отведенном помещении, в положении сидя или лежа. Накладывается венозный жгут. После обработки антисептиком места прокола по стандартной методике выполняется

венозная пункция с помощью одноразовой стерильной системы Becton & Dickinson.

Кровь забирается в вакуумные стерильные пластиковые пробирки, содержащие напыление реагентов на внутренней стенке согласно маркировке в объеме:

Пробирка с фиолетовой крышкой (реагент EDTA), в объеме 5 мл.

Пробирка с серой крышкой (реагент FL), в объеме 4,5 мл.

Пробирка с красной крышкой (содержит активатор свертка), объемом 8 мл.

Пробирка с зеленой крышкой (содержит гепарин), в объеме 5 мл.

Игла извлекается, место пункции снова обрабатывается антисептиком и накладывается давящая повязка. Рекомендуется использование когезивного самофиксирующегося бинта.

Проводится оценка состояния спортсмена после проведенной процедуры – 5 минут.

Затем спортсмену выдается одноразовая стерильная банка для образца мочи. Из заполненной банки необходимо извлечь 10 мл мочи с помощью коннектора в вакуумную стерильную пробирку с желтой крышкой. Биоматериал помещается в термобокс с соблюдением температурного режима +2+8°C и транспортируется в лабораторию для последующей промежуточной обработки и процессинга.

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ИНДИВИДУАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

Следующие компоненты используются для включения в состав ИВК:

-витамины А, В1, В2, В6, В12, С, и D3;

-фолиевая кислота, биотин;

-витамин Е: g-токоферол, а-токоферол;

-каротиноиды: бета-каротин, альфа-каротин, лютеин, криптоксантин, зеаксантин;

-никотиновая кислота, пантотеновая кислота;

-минералы: магний, кальций, калий;

-микроэлементы: железо, хром, йод, марганец, медь, селен, молибден, цинк, кремний;

-липоевая кислота, инозитол, холин, коэнзим Q10, L-карнитин, 4-аминобензойная кислота;

-аминокислоты: L-5-гидрокситриптофан, L-глицин L-треонин, L-триптофан, L-карнозин, L-глутамин, , L-изолейцин, L-аргинин, L-цистеин, L-метионин, таурин, глюкозаминосульфат, креатин моногидрат, L-лейцин, L-орнитин, L-пролин, L-фенилаланин, L-тирозин, L-валин, L-лизин гидрохлорид;

-растительные экстракты: экстракт зеленого чая, куркумин, пиперин, экстракт женьшеня, силимарин, экстракт виноградной косточки, цитрусовые биофлавоноиды, изофлавоноиды,; -наполнители: гуар.

Индивидуальные комплексы формируются как комбинация заранее подготовленных премиксов. В этом случае рецептура окончательного продукта подбирается из заранее произведенных смесей гранул различного состава, зарегистрированных на территории РФ. При производстве учитываются массовые доли компонентов, рассчитанных с учетом применения принципов методики метаболологической коррекции.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОДУКТА

Готовая смесь компонентов поставляется в банках из темного пластика объемом 500 мл. Одному спортсмену может быть выдано до трех таких банок на трех месячный цикл. В левом нижнем углу этикетки указан объем дневного приема продукта. Принимать комплекс следует утром и вечером в равных дозах,

до, после или во время еды. Например, если указан суточный объем 10 мл, значит нужно принять 5 мл утром и 5 мл продукта вечером.

Продукт представляет собой разноцветные гуаровые гранулы размером около 1 мм. Продукт не растворяется, но при смешивании с водой или жидкостью гранулы слегка разбухают, образуя гидроколлоид, аналогичный натуральным продуктам растительного происхождения. Принимать продукт можно как в сухом виде, запивая водой, так и добавив его в кефир или йогурт.

Необходимо учитывать, что методика имеет кумулятивный эффект, который проявляется через две недели регулярного приема, нарастает в течение двух месяцев: а затем стабилизируется и сохраняется в течение всего времени цикла приема (9 месяцев) и сохраняется в течение двух месяцев после окончания приема.

АЛГОРИТМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЦЕПТУР В СИСТЕМЕ ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СПОРТИВНОГО ВРАЧА

Система электронных баз данных ФМБА представляет собой единую медицинскую информационную систему, в которой находятся данные обо всех спортсменах, получающих помощь в ЛПУ ФМБА РФ.

В настоящее время решается задача возможности оперативного использования научно-практического материала и накопленного врачами команд опыта по созданию базы методических пособий, объединенных общими принципами поиска и интуитивно логичным выбором. Система JIRA, используемая в настоящий момент, предназначенная для организации процесса контроля запросов и задач, не имеет объединяющих переходов с общей системой данных спортсменов, с базой результатов УМО, но аккумулирует методический материал. Используемые в ней алгоритмы поиска позволяют врачу получить помощь в определении лечебно-диагностической тактики, возможности допуска

к занятиям и соревнованиям с учетом имеющихся отклонений в здоровье спортсмена.

Методические пособия, входящие в состав данной системы и разработанные на их основе электронные приложения объединены принятым шифром наименования работ, построены по единому принципу и имеют определенную структуру по функциональным системам, вовлеченным в процесс оценки и последующей коррекции, функциональным показателям, нозологии и предлагаемым методам коррекции.

Электронные приложения являются, по сути, производными методических пособий и имеют аналогичное строение. Возможен поиск по ключевым словам. Пошаговое применение приложения позволяет прийти к оптимальному ответу на запрос пользователя, врача.

Используемые параметры венозной крови и мочи являются результатом многокомпонентного уникального анализе их химического состава. В отчет выносятся следующие показатели: АлАТ, АсАТ, Фосфатазы, ЛДГ, ГГТ, Холестерин, Холестерин-ЛПВП, Холестерин ЛПНП, Отношение ЛПВП, Триглицериды, ЛПНП отношение, Билирубин, Гомоцистеин, Креатинин, Глюкоза, Мочевая кислота, Холотранскобаламин, Железо, Трансферрин, Ферритин, Насыщение трансферрина, Калий, Натрий, Кальций сыворотки крови, Кальций мочи, Магний, Альбумин Протеин, Сверхчувствительный С-РБ, Креатинин мочи, ТТГ базальный, соотношение жирных кислот: Докозагексаеновая, Арахидоновая, Эйкозопентаеновая, Витамин D3 (25-ОН), Ликопин, Зеаксантин/лютеин, Бета-криптоксантин, Ретинол Альфа-каротин, Бета-каротин, Альфа-токоферол, Гамма-токоферол, Антиоксидантная емкость, Глутатион, Глутатион пероксидаза, Окисленные формы ЛПНП, Супероксиддисмутаза, 8-изо-PGF₂ альфа, Фосфаты в моче, Пириндолин, Дезоксипиридинолин, Соотношение PD/DPD, Фосфат.

Полученные результаты с учетом данных УМО обрабатываются с использованием инструментов корреляционного математического анализа, исходя также из накопленной информации в базе данных метаболитов человека (HMDB).

Полная индивидуализация включает коррекцию метаболизма конкретного спортсмена на основании полного, развернутого спектра тестов, расширенного анализа всей картины.

При частичной индивидуализации используется понятие типового метаболического кластера. Для данного метода можно использовать некоторые из следующих параметров: глутатион, Антиоксидантная емкость, Глутатион, Глутатион пероксидаза, Супероксиддисмутаза, Окисленные ЛПНП, 8-ISOPGF2 alpha.

В любом случае воздействие происходит за счет обоснованного добавления к рациону питания спортсмена витаминов, минералов и аминокислот, в разной степени индивидуализированной дозировке, не превышающей рекомендованных медицинскими источниками средних и тем более, предельно допустимых значений.

Известно, что, например, цинк, медь и марганец активируют фермент супероксиддисмутазу, селен повышает активность глутатионпероксидазы, фолиевая кислота, витамин В6, витамин В12 участвуют в разрушении гомоцистеина и снижают уровень его в организме.

N-ацетилцистеин является предшественником глутатиона и повышает его внутриклеточный синтез. Применение альфа-липоевой кислоты повышает синтез глутатиона.

Токоферол наряду с витамином С участвует в защите клеточной мембраны от повреждения оксидативным стрессом, а омега-3 жирные кислоты предупреждают развитие воспалительных реакций.

Таким образом, многогранно и комплексно воздействуя на гомеостаз человека, система метаболомической коррекции реализуется в основном путем оптимизации биохимических цепей индивидуума, защищает структуры клетки от пагубного влияния оксидантного стресса.

Для обеспечения совместимости с существующими электронными пособиями: разработанными ФМБА РФ, изучены механизмы воздействия методики метаболомической коррекции такого рода и пути ее применения на практике. Известно, что развитие оксидантного стресса лежит в основе генеза различных заболеваний и патологических состояний. Имеются сведения о роли оксидативного стресса (ОС) в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, артериальной гипертензии. Свободные радикалы, образующихся при ОС влияют на патогенез хронического бронхита, бронхиальной астмы и дегенеративно-дистрофических заболеваний компонентов костно-мышечной системы, особенно суставов. Это объясняется тем, что повышенная концентрация свободных радикалов фактически запускает механизмы преждевременного старения организма. Метаболическая коррекция показана также при заболеваниях печени и почек, поджелудочной железы, выявленных обменных нарушениях. Практическому спортивному врачу важно понимать спектр своей возможной помощи спортсмену и тренеру в конкретной ситуации. Именно поэтому алгоритмизация пособия была построена в русле практического применения комплекса.

Наиболее логично применение методики по трем основным путям, позволяющее спортивному врачу помочь спортсмену в реализации его биологического потенциала и защитить его от воздействия неблагоприятных факторов.

Появляется возможность дополнительной биохимической коррекции при следующих заболеваниях: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет¹², остеопороз, остеоартроз³.

Алгоритмы назначения методики:

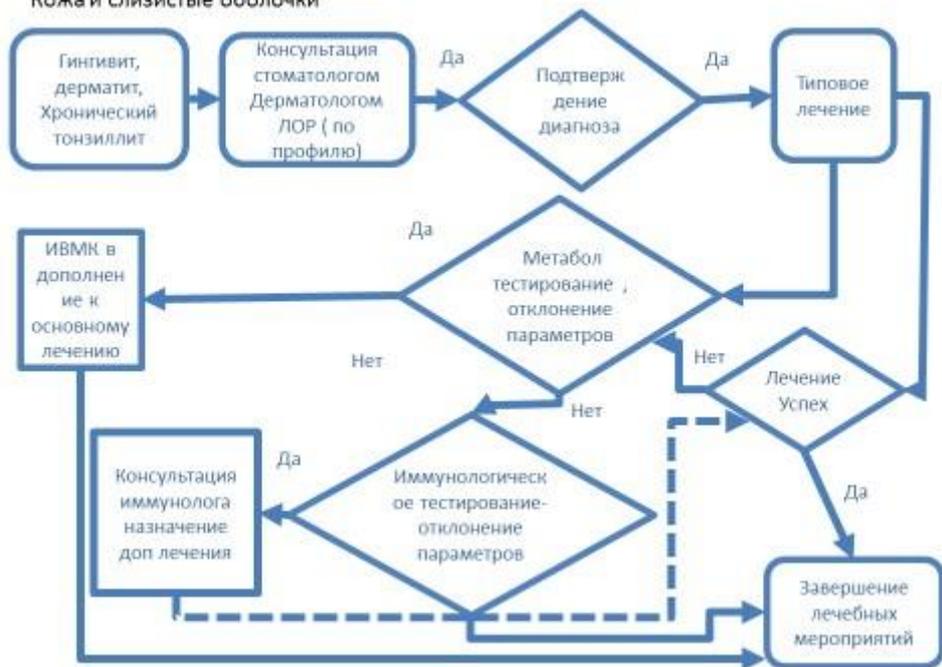
¹ Singal P.K., Khaper N., Palace V. et al. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res*

² ; 40: 426—432

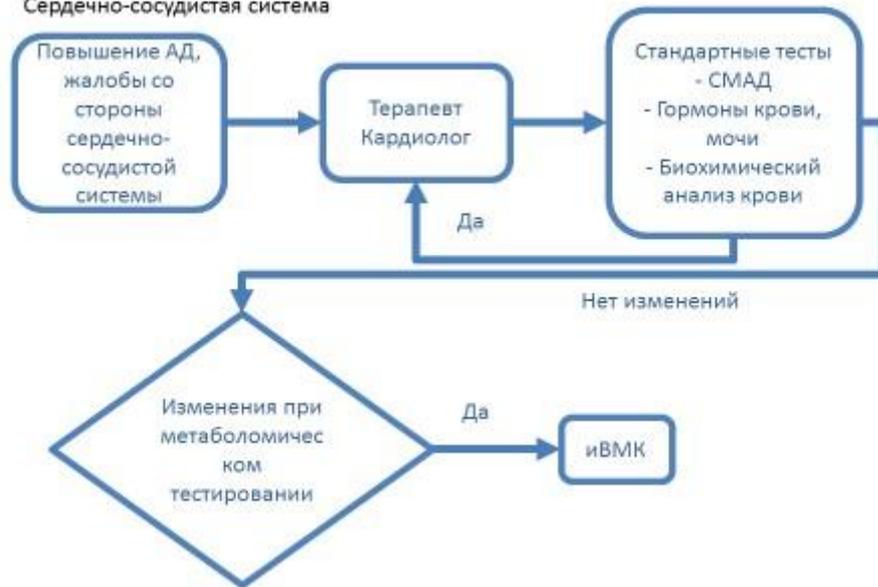
³ Henrotin Y, Deby-Dupont G, Deby C, et al. Production of active oxygen species by isolated human chondrocytes. *Br J Rheumatol* 1993;32:562-567



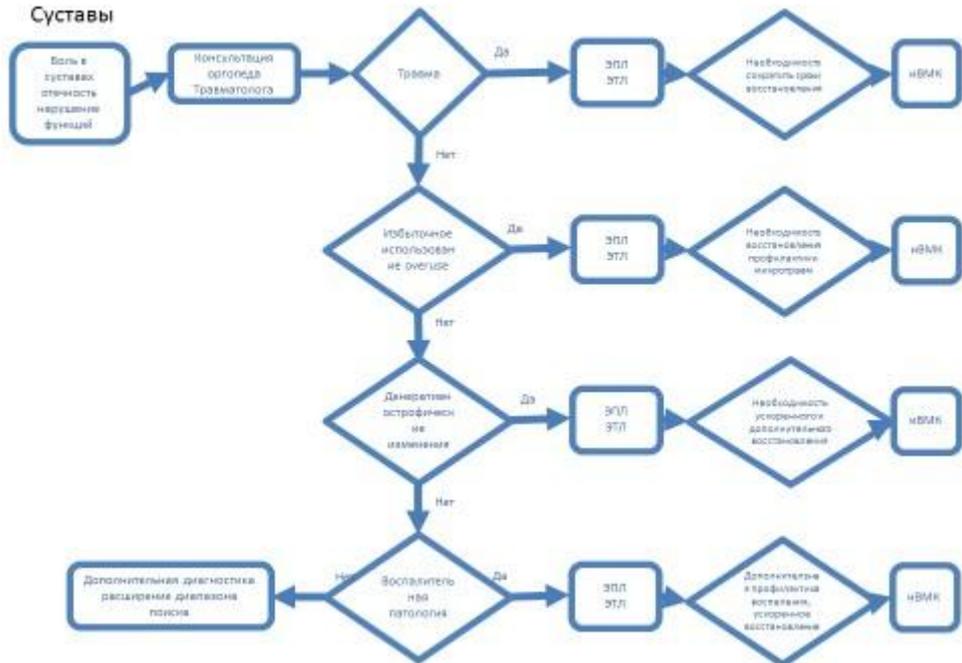
Кожа и слизистые оболочки



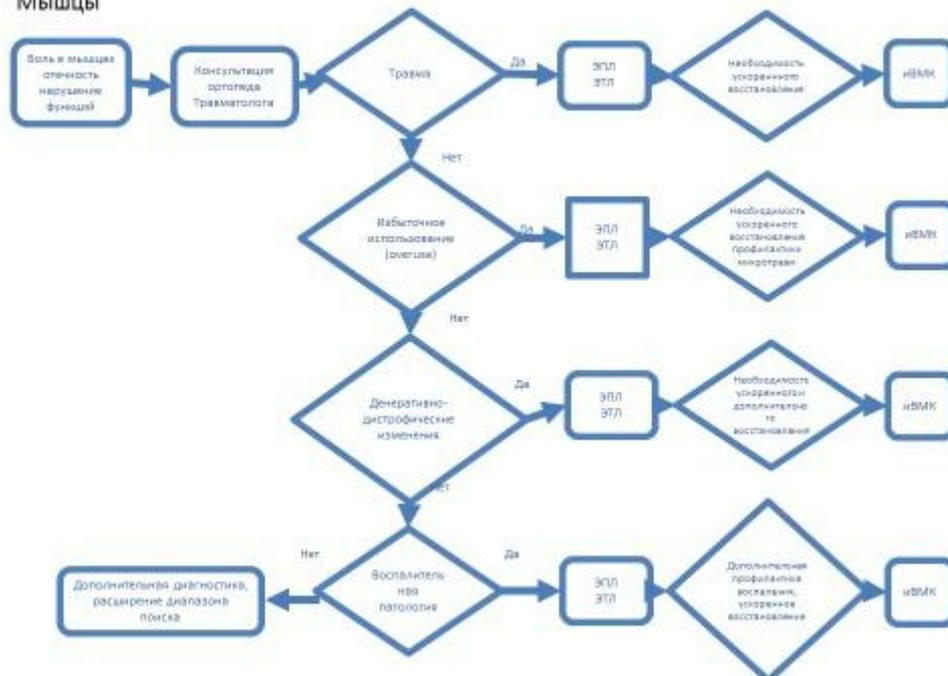
Сердечно-сосудистая система



Суставы



Мышцы



Обмен веществ

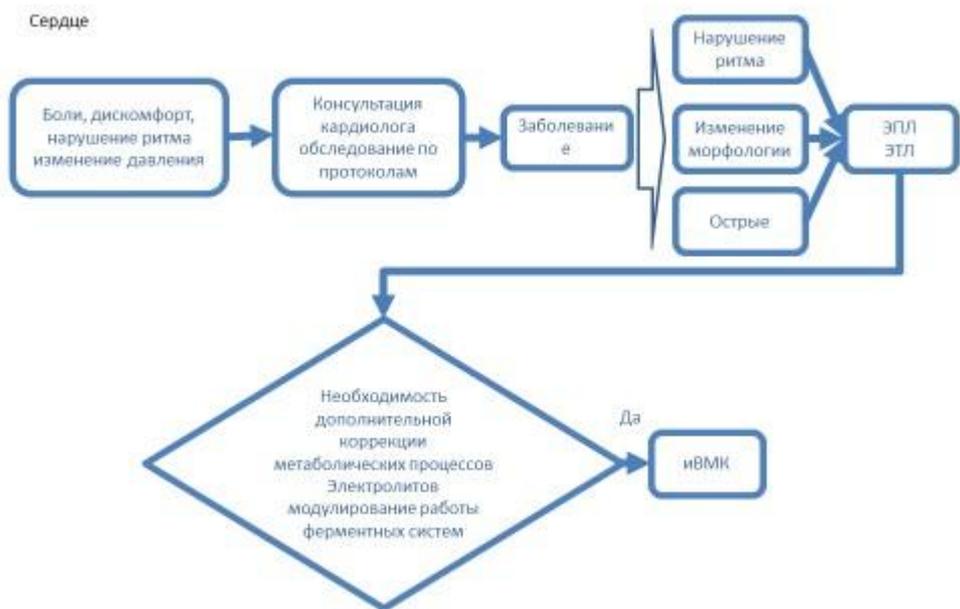


Печень, почки, поджелудочная железа



Легкие





Методика индивидуальной метаболической коррекции является эффективным и удобным способом оптимизации протекания биохимических процессов в организме человека. Сопряжение методики с электронными приложениями ФМБА РФ позволит врачам получить информацию и алгоритмы использования наработанных процедур. Дальнейшее развитие алгоритмов

применения методики будет происходить по мере поступления новых данных после завершения очередных исследований, что позволит расширить показания.