



О ЛИПОЛИЗЕ В ЛАКТОТРОФИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

© Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько

Краевая клиническая больница № 2, Минздрава Краснодарского края, Краснодар

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 4–9. doi: 10.17816/PED824-9

Поступила в редакцию: 02.02.2017

Принята к печати: 27.03.2017

Липиды грудного молока имеют в естественной лактотрофии ребенка энергетическое и трофогенное значение, которое реализуется после их липолиза. Липолиз последовательно и одновременно совершается липазами слюны, желудочного сока в желудке грудного ребенка по типу собственного пищеварения и в роли индукторов в аутолитическом пищеварении желчезависимой липазой грудного молока и колипазозависимой панкреатической липазы в тонкой кишке. Определены липазы сыворотки крови родильниц, крови пуповины, околоплодных вод и содержимого желудка новорожденных. По результатам анализа стартовый липолитический потенциал новорожденного младенца существенно ниже материнского, формируется у плода в первой половине беременности, и потому срок гестации на него существенно не влияет. Липолитическая активность грудного молока на протяжении годовой лактации снижается медленнее других гидролитических активностей молока. При низкой липолитической активности молока в первый месяц лактации в последующие 4–5 месяцев она нарастает, а при начальной высокой активности в последующие месяцы лактации она снижается. Это свидетельствует о значении уровня содержания липазы в молоке в варьировании липолиза при лактотрофии. Прикорм и особенно перевод младенца на искусственное вскармливание многократно повышают липолитическую активность дуоденального содержимого за счет стимуляции экзосекреции липазы поджелудочной железой с одновременным снижением липолитической активности грудного молока при смешанном вскармливании ребенка. Определение липолитического потенциала новорожденного и грудного ребенка имеет значение в выборе технологии его вскармливания.

Ключевые слова: доношенная беременность; лактотрофия; липаза; липолиз; молочное вскармливание; недоношенная беременность; новорожденные; сыворотка крови.

LIPOLYSIS IN LACTO TROPHY OF NEWBORN AND 1-YEAR INFANT

© G.Yu. Model', G.F. Korot'ko

Region Clinic Hospital No 2, Ministry of Healthcare of Krasnodar Region, Krasnodar, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2017;8(2):4-9

Received: 02.02.2017

Accepted: 27.03.2017

Breast milk lipids have energetic and trophogenic role in natural child lacto trophy. This value is realized after lipolysis. The lipolysis sequentially and simultaneously is accomplished by lipase of saliva, gastric juice in the infant's stomach as own digestive type and as inductors in autolytic digestion by bile-depending lipase of breast milk and co-lipase – depending pancreatic lipase in the ileum. Lipase was determined in puerperal blood serum, in umbilical cord blood, in water and in infant gastric content. According to data obtained the initial lipolysis potential of newborn is significantly lower than that of mother. It developed in the first half of pregnancy so gestation period doesn't affect on it significantly. During a yearly lactation the breast milk steatolytic activity decreases lowlier than that others breast hydrolytic activities. The steatolytic activity is low during the first month of lactation, but increased during the following 4-5 months. When steatolytic activity is high initially it decreased during the following months. It indicates that the lipase content level effect on lipolysis at lactotrophy. Additional food and bottle feeding especially increased strongly the steatolytic activity of duodenal content because of stimulation of lipase exosecretion of the pancreas. In the same time the steatolytic activity decreased. If the mixed feeding is taken place. Assessment of a newborn and an infant lipolysis potential is important in choosing of feeding type.

Keywords: full-time pregnancy; lacto trophy; lipase; lipolysis; breast milk feeding; incomplete pregnancy; newborn; blood serum.

ВВЕДЕНИЕ

Естественное грудное вскармливание является признанным «золотым стандартом» питания младенца с момента его рождения благодаря высокой калорийности, уникальным трофологическим свойствам, составу продуцируемого молочными железами женщины молока. Исследования свойств грудного молока все более углубляются, будучи инициированы потребностью создания питательных смесей, по составу и свойствам максимально приближенных к грудному женскому молоку, его аналогу. При этом обращается внимание не только на его нутриенты, но и на «минорные» компоненты с актуальными и уникальными физиологическими свойствами [2, 3, 8, 17, 19]. Вместе с тем усвоение большинства из них требует структурной ферментной деградации. Последняя, как известно, производится гидролазами пищеварительных желез и тонкой кишки младенца с периода новорожденности при лактотрофии, смешанном вскармливании и, наконец, пожизненном дефинитивном питании макроорганизма по типу собственного пищеварения [11]. В период лактотрофии в пищеварении принимают участие и гидролазы самого грудного молока, обеспечивая аутолитическое пищеварение. Как его вариант, в лаборатории А.М. Уголева [13] открыто индуцированное аутолитическое пищеварение, сделано заключение о его участии в пищеварении на раннем этапе онтогенеза человека при лактотрофии. Технология его реализации была описана нами недавно в отношении липолиза и протеолиза [10]. Общая схема липолиза в пищеварительном тракте ребенка при его естественном вскармливании представляется в сочетании двух видов пищеварения — собственного и аутолитического. Принципиально, что липиды молока, в основном триглицериды, заключены в фосфолипидные гранулы. Их сложно организованная оболочка [5, 7] недоступна литическому действию липазы молока, что принципиально важно для сохранения гранулированных триглицеридов вплоть до полостей желудка и двенадцатиперстной кишки. Для этого необходимо воздействие на гидрофобную оболочку гранул в роли индуктора липаз слюны и желудочного секрета, которые диффундируют в гранулу через ее оболочку, частично деструктурируют ее и ведут начальный липолиз. Он в дальнейшем реализуется в двенадцатиперстной кишке при содействии ему солей желчных кислот липазой самого грудного молока (желчезависимая липаза) по типу индуцированного аутолитического пищеварения и колипазозависимой липазы панкреатического секрета по типу собственного пищеварения.

Следовательно, лактотрофия реализуется в комплексе собственного и индуцированного аутолитического пищеварения, для которого необходимы липазы слюнных, желудочных и поджелудочной желез.

МАТЕРИАЛ, ОБЪЕМ, МЕТОДЫ

Морфофункциональное стартовое состояние и, следовательно, липолитический потенциал новорожденного могут быть оценены путем определения липолитической активности его желудочного содержимого, сыворотки крови пуповины и околоплодных вод. Названный посыл лежит в основе проведенного исследования липолитического потенциала новорожденных с нормальным и малыми сроками гестации. По нашим данным, при малом сроке гестации снижено содержание амилазы, щелочной фосфатазы, пепсиногенов I и II в сыворотке крови пуповины новорожденного, содержанием его желудка и околоплодных водах.

В настоящем исследовании липаза определялась в сыворотке венозной крови пуповины новорожденных, содержанием их желудков и околоплодных водах. Данный материал получили от родильниц, их новорожденных при физиологических родах (47) и при кесаревом сечении (29) с письменным согласием родителей в соответствии с действующим законом¹ и решением комитета по этике.

В числе обследованных родильниц 36 имели доношенную и 40 недоношенную беременность.

Определение липазы в названных биожидкостях проведено с помощью стандартных фирменных наборов реактивов (LIPC: CAN8731 Cobas Roche). Анализы выполнены на модульной платформе для биохимического анализа Cobas-8000 (модуль 702) колориметрическим методом.

Концентрации липазы в исследованных жидкостях имели большой разброс значений, и их эмпирические распределения не соответствовали нормальному закону, поэтому для описания содержания липазы использовали медиану, максимальное, минимальное значения, верхнюю и нижнюю квартили и среднюю. Для анализа различий в двух независимых группах данных применили непараметрические критерии Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни. Статистический анализ данных реализован в среде пакета Statistica 6 [15].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринято, что концентрация в плазме и сыворотке крови ферментов и зимогенов пищеварительных желез характеризует их ферментный

¹ Федеральный Закон об охране здоровья граждан от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

Таблица 1

Липаза (Ед/л) сыворотки крови, желудочного содержимого и околоплодных вод доношенных (числитель) и недоношенных (знаменатель) новорожденных, сыворотки крови родильницы

Статистические показатели	Сыворотка крови родильницы	Сыворотка пуповинной крови	Содержание желудка новорожденного	Околоплодные воды
Средняя	28,79 30,30	10,79 10,49	43,68 40,47	2,01 4,64
Медиана	27,29 30,0	10,12 10,00	10,65 20,50	1,90 4,05
Максимум	7,10 8,40	5,70 5,40	0,30 0,10	0,90 0,90
Минимум	63,50 51,90	21,30 18,80	270,00 244,10	4,90 33,40
Нижняя квартиль	22,35 23,35	8,30 8,30	2,50 4,45	1,45 2,10
Верхняя квартиль	31,10 35,20	12,10 12,60	48,75 41,94	2,35 4,64
<i>p</i>	>0,10	>0,10	>0,10	↑<0,01

потенциал — число и активность glanduloцитов — продуцентов соответствующих ферментов и зимогенов [9].

Как видно из представленных в таблице 1 данных, сыворотка крови пуповины новорожденного содержит липазу в среднем в три раза меньшей концентрации, чем сыворотка крови родильницы. Это свидетельствует о начальном этапе формирования ферментного потенциала по синтезу липазы glanduloцитами слюнных, желудочных и поджелудочной желез, некоей стартовой сформированности морфофункционального потенциала пищеварительных желез новорожденного. При этом его сроки для разных желез и ферментов различаются [4, 6].

Желудочное содержимое у обследованных новорожденных имело относительно высокую концентрацию липазы, которая происходит от трех источников — проглоченная слюна, желудочный сок, регургитированное дуоденальное содержимое, которые нами не дифференцированы. Околоплодные воды имели многократно более низкое содержание липазы, чем содержимое желудка, сыворотка крови родильницы и пуповинной крови.

Полученные результаты о низком стартовом потенциале липолиза объясняют одну из причин его «проблемности» при естественном грудном вскармливании новорожденных, когда мал темп гидролиза триглицеридов молока из-за низкой секреции липаз пищеварительными железами грудного младенца [8]. Так, низкая липолитическая активность желудочного содержимого удерживается достаточно длительное время — с 25-й до 34-й недели гестации [4, 6, 12].

По данным литературы [3], у недоношенных новорожденных отмечается низкая и качествен-

но измененная продукция пепсиногенов железа желудка, но может быть повышена активность амилазы слюны. Описана мальабсорбция липидов у недоношенных детей [2, 17]. У наблюдавшихся нами 40 недоношенных детей низкое содержание липазы в крови пуповины не отличалось от такового у доношенных детей. То же отмечено по содержанию желудка. Низким оно было и в околоплодных водах, хотя более высоким, чем у доношенных новорожденных. Причину этого мы пока назвать не можем. В целом же приведенные факты позволяют сделать заключение о раннем стартовом формировании липолитического потенциала пищеварительных желез новорожденных — он практически одинаково низкий у доношенных и недоношенных детей. Это отличает состояние выраженного снижения концентрации гидролаз (амилазы, щелочной фосфатазы, пепсиногенов I и II) в сыворотке крови пуповины, содержимом желудка и околоплодных водах при недоношенной гестации, что отмечено нами выше.

Низкий липолитический потенциал пищеварительного тракта новорожденных детей объясняет нарушения у них гидролиза молочного жира (триглицеридов) и определяет его замену в питательных смесях для смешанного или искусственного вскармливания иными (особенно растительными) липидами [8, 12, 17]. Исследования этого плана продолжаются во многих странах.

Это же стало одной из причин давнего исследовательского и прикладного внимания к липолитической активности молока, особой форме — в виде глобул, секреции жира лактоцитами грудных желез женщин [5, 7] и, наконец, постулирования аутоли-

Таблица 2

Ферментативная активность грудного молока по месяцам (1–12) лактации женщин ($M \pm m, n = 62$)

Месяцы	Пепсиноген (тир. Ед/мл)	Амилаза (Ед/мл)	Липаза (Ед/мл)
1	21,0 ± 1,2	98,1 ± 6,5	3,4 ± 0,2
2	19,2 ± 1,2	86,1 ± 5,1	3,4 ± 0,2
3	18,6 ± 1,0	83,4 ± 4,1	3,4 ± 0,2
4	24,3 ± 1,5	70,9 ± 5,5	3,0 ± 0,2
5	19,4 ± 1,3	62,4 ± 3,1	4,1 ± 0,2
6	18,8 ± 0,9	62,3 ± 3,1	4,1 ± 0,2
7	20,7 ± 1,2	62,1 ± 2,9	3,3 ± 0,2
8	18,0 ± 0,8	54,8 ± 3,1	3,3 ± 0,1
9	15,0 ± 0,7	55,6 ± 3,6	3,3 ± 0,1
10	10,0 ± 0,5	45,2 ± 2,6	3,2 ± 0,1
11	10,7 ± 0,6	39,8 ± 2,6	3,0 ± 0,1
12	7,8 ± 0,8	26,1 ± 0,5	2,4 ± 0,1

Примечание. Методы определения: трипсиноген и ингибитор трипсина по методу Эрлангенра в модификации В.А. Шатерникова, субстрат — бензол-D1-аргининпаранитроанилид [18]; пепсиноген — модифицированный метод В. J. Hirschowitz, субстрат — сухая плазма крови [20]; амилаза — амилотестический метод в модификации А.М. Уголева, субстрат — растворимый крахмал [14]; липаза — трибутиразный метод в модификации Ф.А. Абдуллаева [1]

тического гидролиза нутриентов молока, о чем сказано в начале данной статьи. Нами обнаружено, что в годовой динамике лактации именно содержание в молоке липазы от месяца к месяцу снижается медленнее других гидролаз, в конце года лактации оставаясь всего в 1,5 раза ниже, чем в ее первые месяцы, когда оно было максимальным (табл. 2). Это может иметь компенсаторно-адаптационное значение в оптимизации аутолитического липолиза в лактотрофии вскармливаемого грудным молоком ребенка.

И наконец, Р.М. Харьковской [16] показано, что смешанное вскармливание и особенно искусственное индуцируют секрецию липазы (и других гидролаз) поджелудочной железой кормящей матери — в дуоденальном содержимом в несколько раз увеличивается концентрация липазы при сохраненном суточном объеме лактации (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидролиз липидов грудного молока при естественной лактотрофии совершается липазами слюны, желудочного сока в желудке, затем липазами самого молока и панкреатического сока в тонкой кишке. При этом последовательно и одновременно гидролиз липидов совершается по типам собственного и индуцированного аутолитического пищеварения из-за различий свойств липаз, гидролизуемых ими субстратов и среды, в которой производится деградация липидов, соответственно отделу пищеварительного тракта, в разные серии постнатального морфофункционального развития системы пищеварения грудного ребенка, его ферментного потенциала.

Определение ферментного потенциала, в первую очередь липолитического потенциала новорожденных, особенно с неполным сроком гестации, заслуживает не только научно-познавательного интереса, но и внедрения его как метода характеристики собственного пищеварения новорожденного при лактотрофии. По результатам такого исследования возможен обоснованный выбор питательных смесей

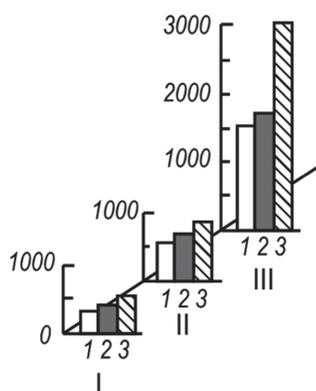


Рис. 1. Активность липазы (Ед/мл) дуоденального содержимого у детей первого года жизни при различных видах вскармливания (по данным Р.М. Харьковской [16]): 1 — натошак; 2 — при стимуляции панкреатической секреции введением в двенадцатиперстную кишку 0,2 % раствора HCl; 3 — при стимуляции секреции введением в кишку подсолнечного масла; виды вскармливания: I — грудное; II — смешанное; III — искусственное

и технологии прикорма новорожденных. На первых порах нам представляется перспективной дальнейшая работа в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Ф.А. Модифицированный метод определения липолитической активности пищеварительных соков. Материалы Второй республиканской конференции по клинической биохимии. – Ташкент, 1965. – С. 45–48. [Abdullaev FA. Modificirovannyj metod opredelenija lipoliticheskoj aktivnosti pishhevaritel'nyh sokov. Materialy Vtoroj respublikanskoj konferencii po klinicheskoj biohimii. (conference proceedings) Tashkent; 1965. P. 45-48. (In Russ.)]
2. Адамкин Дэвид Х. Стратегия питания младенцев с очень низкой массой тела при рождении: Пер. с англ. / Под ред. Е.Н. Байбаринной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Adamkin Djevid H. Feeding strategy of infants with very low-birth-weight. Translated from Engl. Ed by E.N. Bajbarinoj. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
3. Гераскина В.П., Думова С.В. Недоношенные дети / Н.Н. Володин (гл. ред.). Неонатология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 117–123. [Geras'kina VP, Dumova SV. Nedonoshennye deti. In: Volodin N.N. (gl. red.). Neonatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. P. 117-123. (In Russ.)]
4. Закс М.Г., Никитин В.Н. Онтогенез пищеварительной функции. Возрастная физиология. Руководство по физиологии. – Л.: Наука, 1975. – С. 263–312. [Zaks MG, Nikitin VN. Ontogenez pishhevaritel'noj funkcii. Vozrastnaja fiziologija. Leningrad: Nauka; 1975. P. 263-312. (In Russ.)]
5. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Гордеева Е.А. Мембрана жировых глобул молока: инновационные открытия уже сегодня // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 6. – С. 15–20. [Zaharova IN, Dmitrieva JuA, Gordeeva EA. Membrana zhirovyh globul moloka: innovacionnye otkrytija uzhe segodnja. *Ros vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;(6):15-20. (In Russ.)]
6. Клиорин А.И. Некоторые возрастные особенности функций желудочно-кишечного тракта у детей: Справочник по детской диететике (ред. И.М. Воронцов, А.В. Мазурин). – Л.: Медицина, 1977. – С. 5–11. [Kliorin AI. Nekotorye vozrastnye osobennosti funkcij zheludochno-kishechnogo trakta u detej. Spravochnik po detskoj dietetike (I.M. Voroncov, A.V. Mazurin, red.). Leningrad: Medicina; 1977. P. 5-11. (In Russ.)]
7. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Мембрана жировых глобул: технология будущего уже сегодня // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 2. – С. 35–40. [Komarova ON, Havkin AI. Fat globule membrane. Future technology is today. *Ros vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;(2):35-40. (In Russ.)]
8. Конь И.Я. Основы естественного вскармливания детей первого года жизни // Тутелян В.А., Конь И.Я. Детское питание. Руководство для врачей. – 2009. – Ч. II (1). – С. 277–339. [Kon' IJa. Osnovy estestvennogo vskarmlivanija detej pervogo goda zhizni. In: Tuteljan V.A., Kon' IJa. Detskoe pitanie. Rukovodstvo dlja vrachej. 2009. Ch.II (1):277339. (In Russ.)]
9. Коротько Г.Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (очерки о ферментном гомеостазе). – Ташкент: Медицина, 1983. [Korot'ko GF. Fermenty pishhevaritel'nyh zhelez v krovi (oчерки o fermentnom gomeostaze). Tashkent: Medicina; 1983. (In Russ.)]
10. Коротько Г.Ф. Питание и пищеварение на ранних этапах онтогенеза человека. – Краснодар: Традиция, 2016. [Korot'ko GF. Nutrition and digestion at earlier stages of ontogenesis. Krasnodar: Tradicija; 2016. (In Russ.)]
11. Коротько Г.Ф. Типы пищеварения при грудном вскармливании детей: возвращение к проблеме // Вопросы питания. – 2016. – № 1. [Krot'ko GF. Digestion types at breast feeding children. Return to the problem. *Voprosy pitaniya*. 2016;(1). (In Russ.)]
12. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И. Энтеральное питание // Володин Н.Н. (гл. ред.). Неонатология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 146–166. [Muhina JuG, Chubarova AI. Jenteral'noe pitanie. In: Volodin N.N. (gl. red.). Neonatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. P.146-166. (In Russ.)]
13. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма. – Л.: Наука, 1985. [Ugolev AM. Jevoljucija pishhevarenija i principy jevoljucii funkcij. Jelementy sovremennogo funkcionalizma. Leningrad: Nauka; 1985. (In Russ.)]
14. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич Ц.Г., и др. Исследование пищеварительного аппарата у человека (Обзор современных методов). – Л.: Наука, 1969. [Ugolev AM, Iezuitova NN, Masevich CG, et al. Issledovanie pishhevaritel'nogo apparata u cheloveka (Obzor sovremennyh metodov). Leningrad: Nauka; 1969. (In Russ.)]
15. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей: Учебник. – М.: Бинум, 2010. [Halafjan AA. STATISTICA 6. Matematicheskaja statistika s jelementami teorii verojatnostej. Uchebnik. Moscow: Binom; 2010. (In Russ.)]
16. Харьковская Р.М. Особенности функции пищеварения у детей первого года жизни при различном вскарм-

- ливании // Вопросы питания и воспитания детей. – 1968. – С. 17–27. [Har'kova RM. Osobnosti funkcii pishhevarenija u detej pervogo goda zhizni pri razlichnom vskarmivanii. *Voprosy pitaniija i vospitanija detej*. 1968:17-27. (In Russ.)]
17. Шабалов Н.П. (гл. ред.) Гл. VI. Патология новорожденных // Неонатология. – 4-е изд. – В 2 т. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 222–287. [Shabalov NP. (gl. red.) Gl. VI. Patologija novorozhdennyh. In: *Neonatologija*. 4nd. In 2 Vol. Moscow: MEDpress-inform; 2006. P. 222-287. (In Russ.)]
 18. Шатерников В.А. Протеолитическая активность и содержание ингибитора трипсина в сыворотке крови и соке поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Вопр. мед. химии. – 1966. – Т. 12. – № 1. – С. 103–105. [Shaternikov VA. Proteoliticheskaja aktivnost' i sodержanie ingibitora tripsina v syvorotke krovi i soke podzheludochnoj zhelezy pri hronicheskom pankreatite. *Vopr med himii*. 1966;12(1):103-105. (In Russ.)]
 19. Ширина Л.И., Мазо В.К. Система пищеварения ребенка, ее созревание // Тутелян В.А., Конь И.Я. Детское питание. Руководство для врачей. – 2009. Ч. I (3). – С. 25–50. [Shirina LI, Mazo VK. Sistema pishhevarenija rebenka, ee sozrevanie. In: Tuteljan VA., Kon' I. Ja. Detskoe pitanie. Rukovodstvo dlja vrachej. 2009. Ch. I (3):25-50. (In Russ.)]
 20. Hirschowitz BI. Pepsinogen in the blood. *J Lab Clin Med*. 1955;46(4):568-579.

◆ Информация об авторах

Галина Юрьевна Модель – заместитель главного врача по педиатрии. ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар. E-mail: galinamodel@yandex.ru.

Геннадий Феодосьевич Коротко – д-р биол. наук, профессор, научный консультант. ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар. E-mail: korotko@rambler.ru.

◆ Information about the authors

Galina Yu. Model' – Deputy of Head Doctor in Pediatrics. Region Clinic Hospital No 2, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia. E-mail: galinamodel@yandex.ru.

Gennadii F. Korot'ko – Ph.D. (biology), Professor, Scientific Consultant. Region Clinic Hospital No 2, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia. E-mail: korotko@rambler.ru.