

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**Senolītisko dabas un sintētisko vielu kombinētā preparāta
bioloģiskās iedarbības izpēte intervences pētījumā gerontoloģijā**

BAKALAURA DARBS

Autors: **Laura Nulle**

Studenta apliecības Nr.: ln17020

Darba vadītājs: LU pasniedzēja, Mag. Sal. Ilona Vanaga

RĪGA 2020

ANOTĀCIJA

Antioksidantu līmenim organismā un ar novecošanos saistītām slimībām ir savstarpēja saistība, tāpēc antioksidantu papildināšana uzturā ir potenciāli efektīva, profilaktiska un terapeitiska iejaukšanās ar novecošanos saistītās patoloģijās (1).

Darba mērķis bija noskaidrot kombinētā preparāta intervences ietekmi uz geriatrijas pacientiem, izvērtējot ar novecošanos saistītos asins bioķīmiskos marķierus.

Rezultāti liecina, ka pēc 4 nedēļu kombinētā preparāta kapsulu lietošanas pa 1 kapsulai 2 reizes dienā (1 kapsula satur: 300 mg priežu skuju ekstrakta, kā arī citas aktīvās vielas un augu ekstraktus) ir droša geriatrijas pacientiem un uzrāda statistiski ticamu DPD, glutaciona peroksidāzes, kopējo antioksidantu un kopējo P1NP asins bioloģisko marķieru vidējās koncentrācijas paaugstināšanos asinīs, kā arī ALAT, glikētā hemoglobīna, zema blīvuma holesterīna, interleikīna-6 un triglicerīdu asins bioloģisko marķieru vidējās koncentrācijas pazemināšanos asinīs.

Atslēgas vārdi: antioksidanti, brīvie radikāļi, novecošanās, *Pinus sylvestris* L., intervences pētījums, geriatrija, asins biomarķieri.

ANNOTATION

There is a correlation between antioxidant levels and aging-related diseases, thus dietary supplementation of antioxidants has potential to be an effective preventive and therapeutic intervention in age-related pathologies (1).

The aim of this study was to investigate the effect of a food supplement combined product intervention on geriatric patients by evaluating age-related blood biochemical markers.

The results show that after 4 weeks of administration of 1 capsule twice daily (1 capsule contains: 300 mg of pine needle extract as well as other active substances and plant extracts), the combination is safe for geriatric patients and shows a statistically significant increase in DPD, glutathione peroxidase, total antioxidants and total P1NP increase in the average concentration of biological markers in the blood, as well as ALAT, glycated haemoglobin, low density cholesterol, interleukin 6 and triglyceride decrease in the average concentration of biological markers in the blood.

Keywords: antioxidants, free radicals, aging, *Pinus sylvestris* L., intervention study, geriatrics, blood biomarkers

Satura rādītājs

IEVADS	6
1. Literatūras apskats.....	7
1.1. Statistikas dati par novecošanos pasaulē, Eiropā, Latvijā	7
1.2. Novecošanās teorijas.....	9
1.3. Senolītikas jēdziens.....	13
1.4. Novecošanos pavadošas slimības	15
1.5. Mirstības iemesli.....	18
1.6. Pētāmā produkta sastāva esošo dabas vielu bioloģiskās aktivitātes raksturojums	19
1.7. Cilvēka asins bioķīmijas rādītāji, kas svarīgi geriatrjā	26
2. Materiāli un metodes.....	32
2.1. Pētījuma ētika	32
2.2. Pacientu datu analīzes iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījumā	32
2.3. Pētījuma dalībnieku iesaiste.....	33
2.4. Eksperimenta dizains	33
2.5. Asins bioķīmiskā analīze	34
2.6. Mīksto želatīna kapsulu apraksts	34
2.7. Izmantoto augu ekstraktu saraksts un devas	36
2.8. Izsmidzināšanas, kaltēšanas, dzesēšanas metodes apraksts.....	37
3. Rezultāti un diskusija	38
3.1. Pēc intervences statistiski nozīmīgi neizmainīti bioķīmiskie asins marķieri.....	38
3.2. Statistiski nozīmīgi izmainīti bioķīmiskie asins marķieri.....	42
3.3. Diskusija	57
Secinājumi	60
Pateicības.....	62
Literatūras saraksts	63
DOKUMENTĀRĀ LAPA	72

Apzīmējumu saraksts

ROS - reaktīvās skābekļa sugas
SASP - ar novecošanos saistīts sekrēcijas fenotips
PLOOH - Fosfolipīdu hidroperoksīdi
Q10 - ubikvīnols
 α – alfa
 β – beta
 γ – gamma
 δ - delta
C vitamīns – askorbīnskābe
E vitamīns - alfa-tokoferols
PQQ - Pirokvīnolīna hinons
D₃ - holekalciferols
K₂ – menakvīnons
K₁ - filohinons
MK-4 - menakvīnons-4
MK-7 - menakvīnons-7
TNF α - Tumora nekrozes faktors- alfa
HbA1c - Glikētais hemoglobīns
CRP - C-reaktīvais proteīns

IEVADS

Vecāka gadagājuma cilvēku skaits turpina pieaugt un gandrīz visās valstīs veido lielu iedzīvotāju daļu, kas ietekmē gandrīz visas sabiedrības nozares. Ilgmūžības nodrošināšana dod sabiedrībai daudz iespēju, tomēr sabiedrības novecošanās rada arī izaicinājumus (1).

Paredzams, ka vecāku cilvēku skaits palielināsies līdz 2050. gadam, kad tiek prognozēts, ka tas pasaulē sasniegs gandrīz 2,1 miljardu. Šo veco ļaužu skaita palielināšanās notiks, jo samazināsies dzimstība, tādejādi, vecāka gadagājuma pilsoņu īpatsvars būs augstāks kā jaundzimušo (2). Arī Latvijas iedzīvotāju demogrāfiskā struktūra atspoguļo strauju novecošanos (3).

Novecošanās ir saistīta arī ar geriatriskiem sindromiem, piemēram, kognitīviem traucējumiem. Ir daudz dažādu slimību, kas saistītas ar novecošanos kā, piemēram, ļaundabīgi audzēji, 2. tipa cukura diabēts, kā arī kardiovaskulārās un neirodeģeneratīvās slimības (4).

Senolītiskie līdzekļi mūsdienās tiek dēvēti par produktiem, kas pagarina mūžu un aizkavē atsevišķas ar vecumu saistītas slimības, nogalinot novecojošās šūnas (5). Senolītiskos medikamentus izmanto novecojošo šūnu likvidēšanai un tā ir viena no stratēģijām, ko izmanto, lai novērstu novecošanos un pagarinātu mūžu (6).

Pētījumā pētītā produkta, senolītisko dabas un sintētisko vielu kombinētā preparāta sastāvā ir sekojošas aktīvās vielas: priežu skuju ekstrakts (300 mg), ubikvinols (60 mg), vitamīns K₂ (45 mcg), vitamīns D₃ (800 IU), nikotīnamīda ribozīds (75 mg), tokotrienolu komplekss (25 mg), pirokvinolīna hinons (10 mg), astaksantīns (40 mg) un meža melleņu ekstrakts (100 mg). Galvenokārt visas šīs vielas ir pētītas saistībā ar antioksidantu darbību cilvēka organismā. Piemēram, priežu skuju ekstraktam ir izpētītas farmakoloģiska, antioksidanta iedarbība, antiproliferatīva un pretiekaisuma iedarbība (7).

Bakalaura darba mērķis ir apkopot zinātniskās literatūras datus par *in vivo* un klīniskajiem pētījumiem saistībā ar dabas vielu (skujkoku, augu flavonolu, polifenolu u.c.) ekstraktu bioloģiskajiem efektiem, kā arī izvērtēt un analizēt kombinētā preparāta efektivitāti salīdzinot ar līdzīgu monopreparātu datiem. Pētījumā izmantotas bioķīmiskās metodes, analizējot datus par asins bioķīmiskajiem parametriem pirms un pēc intervences ar uztura bagātinātāju. Pētījuma veikšanai ir iegūta LU KRMI ētikas komisijas atļauja. Pētījumā tika analizēti eksperimentālās, un kontroles grupu dati.

1. Literatūras apskats

1.1. Statistikas dati par novecošanos pasaulē, Eiropā, Latvijā

Pasaules iedzīvotāji noveco: vecāka gadagājuma cilvēku skaits pieaug un gandrīz visās valstīs veido lielu iedzīvotāju daļu, kas ietekmē gandrīz visas sabiedrības nozares, ieskaitot dzimstību un finanšu tirgus, kā arī pieprasījumu pēc precēm un pakalpojumiem, piemēram, mājokļiem, transportiem, kā arī sociālo aizsardzību. Tāpēc ir ļoti svarīgi sagatavoties ekonomiskajām un sociālajām pārmaiņām, kas saistītas ar sabiedrības novecošanos. Iedzīvotāju novecošanās tendences ir īpaši svarīgas ilgtspējīgas attīstības mērķiem, kas saistīti ar nabadzības mazināšanu, veselības kvalitātes paaugstināšanu, dzimumu līdztiesības popularizēšanu, nodarbinātības veicināšanu un ilgtspējīgu cilvēku apmešanās vietu radīšanu, kā arī nevienlīdzības mazināšanu valstīs un starp tām, lai iegūtu mierīgu un nodrošinātu sabiedrību. Lielāka ilgmūžības nodrošināšana, dod mums daudz plusus, kā, piemēram, ģimenes gūst labumu no vecāku paaudžu ieguldījumiem, tas var būt gan finansiāls atbalsts, gan palīdzība māsaimniecības uzturēšanā un arī palīdzība bērnu aprūpē. Sabiedrība gūst labumu arī no vecāku cilvēku pieredzes un viņu ieguldījuma dažādās dzīves jomās, piemēram, darbā, vai darbos, kurus vecākā paaudze jau iepriekš veikusi. Sabiedrības novecošanās rada izaicinājumus, bet arī iespējas, tāpēc ir valdības, kas cenšas uzlabot ieguvumus, nodrošinot pakalpojumus un priekšrocības, vecāka gadagājuma sabiedrības daļai, piemēram, pensiju sistēmas, palielinot likumā noteikto pensionēšanās vecumu, novēršot vecuma šķēršļus oficiālajā darba tirgū veicinot gados vecāku darba ņēmēju pieņemšanu darbā ar elastīgas darba pielāgošanās iespējām. Tiek nodrošinātas arī izglītības iespējas, lai attīstītu kognitīvās spējas, bet galvenokārt tiek nodrošināta veselības aprūpe, kas veicina veselīgu novecošanu, novēršot un ārstējot hroniskas un ne-infekciju slimības; bez tam tiek arī atvieglota piekļuve kvalitatīvai ilgtermiņa un paliatīvajai aprūpei (2).

2017. gadā saskaitīti pasaules iedzīvotāji vecumā no 60 gadiem un vecāki, kas kopā veido 962 miljonus, kas ir divas reizes vairāk nekā 1980. gadā iegūtie dati, kad šī vecuma iedzīvotāju skaits bija 382 miljoni visā pasaulē. Paredzams, ka vecāku cilvēku skaits atkal palielināsies līdz 2050. gadam, kad tiek prognozēts, ka tas sasniegs gandrīz 2,1 miljardu. Šī vecākā sabiedrības daļa, strauji pieaug lielos apjomos, reģionos, kas turpina attīstīties, līdz ar to veidojot mazāku daļu jau attīstītajos reģionos. "Attīstītajos reģionos" ietilpst Eiropa un Ziemeļamerika, kā arī Austrālija, Jaunzēlande un Japāna, savukārt "reģioni, kas turpina attīstīties" ietver visas pārējās pasaules daļas. Ir paredzēts, ka tuvākajās desmitgadēs, gados vecāku cilvēku skaits visstraujāk

pieaug Āfrikā, kur iedzīvotāji, kuriem ir 60 gadi un virs 60 gadiem, no 2017. līdz 2050. gadam palielināsies vairāk nekā trīs reizes - no 69 līdz 226 miljoniem. Latīņamerikā un Karību jūras reģionos, tiek prognozēts, ka šī vecuma iedzīvotāju skaits palielināsies vairāk nekā divas reizes - no 76 līdz 198 miljoniem, tā paša laika periodā - no 2017. gada līdz 2050. gadam. Paredzams, ka arī Āzijā notiks divkārtšs skaita pieaugums ar iedzīvotājiem, kas ir vecumā 60 gadi un virs, no 549 miljoniem 1,3 miljardiem, arī laika intervālā no 2017. gada līdz 2050. gadam. No sešiem galvenajiem ģeogrāfiskajiem reģioniem tiek prognozēts, ka vecāka gadagājuma cilvēku skaits lēnāk palielināsies Eiropā, paredzot pieaugumu par 35 procentiem no 2017. līdz 2050. gadam. Šo veco ļaužu skaita palielināšanās notiks, jo samazināsies dzimstība, tādejādi, vecāka gadagājuma pilsoņu īpatsvars būs augstāks kā jaundzimušo. Lai arī iedzīvotāju novecošanās process ir visātrākais Eiropā un Ziemeļamerikā, kur 2017. gadā vairāk nekā katrs piektais cilvēks bija vismaz 60 gadus vecs, arī citu reģionu iedzīvotāji noveco. Paredzams, ka 2050. gadā vecāka gadagājuma cilvēki veidos 35 procentus Eiropas iedzīvotāju, 28 procentus Ziemeļamerikā, 25 procentus Latīņamerikā un Karību jūras reģionā, 24 procentus Āzijā, 23 procentus Okeānijā un 9 procentus iedzīvotāju Āfrikā. Demogrāfisko pārmaiņu laikā, radusies pāreja, kur samazinājās auglība un uzlabojās izdzīvošanas apstākļi veicināja iedzīvotāju novecošanos. Eiropa bija pirmais reģions, kurā ieviesās pārejas posms, gandrīz visās teritorijās, sākoties pārejai uz zemāku auglību un palielinoties ilgmūžībai līdz deviņpadsmitā gadsimta beigām vai divdesmitā gadsimta sākumam. Piemēram, Vācija, kas 2017. gadā ieņēma trešo vietu pēc procentu skaita ar iedzīvotājiem, kas ir 60 gadus vai vecāki, jo dzimstības līmenis no 1950. gada līdz 2017. gadam bija krities gandrīz uz pusi (1).

Pēdējo piecpadsmit gadu laikā latviešu dzīves ilgums ir uzlabojies, taču tas joprojām atpaliek par vairākiem gadiem no citām Eiropas Savienības valstīm. Pastāv liela nevienlīdzība dzīves ilgumam pēc dzimuma un sociālekonomiskā stāvokļa, ko galvenokārt ietekmē riska faktoriem pakļautie iedzīvotāji, kā piemēram, vīrieši un cilvēki ar zemu izglītību un ienākumiem, bet to ietekmē arī neatbilstoša pieeja veselības aprūpei. Latvijas veselības sistēmu raksturo nopietns nepietiekamais finansējums veselības aprūpei, kas visiem ierobežo piekļuvi augsti kvalitatīvai un savlaicīgai aprūpei (8).

Tāpat kā citās Eiropas valstīs, arī Latvijas iedzīvotāju demogrāfiskā struktūra atspoguļo to straujo novecošanos. Pēdējos gados pieaug to cilvēku īpatsvars, kuri drīz sasniegs vai nesēn ir sasnieguši pensijas vecumu (t.i., cilvēki vecumā no 55 līdz 64 gadiem) no visiem valsts iedzīvotājiem. No 2010. līdz 2018. gadam pirms pensijas vecuma iedzīvotāju skaits ir audzis par 9,1 procentu. Arī reģionāli pirms pensijas vecuma iedzīvotāji vairāk ir izvietojušies Latgales pusē, turpretim valsts galvaspilsētā šo iedzīvotāju procentuālais skaits ir mazāks, kas ir arī

acīmredzami, jo Rīgā un tās rajonā vairāk sastopami jauni cilvēki, kas lielākoties ir studenti (3).

Joprojām ievērojami problemātiski ir nodrošināt Latvijas novecojošajai sabiedrībai produktīvu, ekonomiski drošu un veselīgu dzīvi. Atšķirībā no daudzām Rietumeiropas valstīm, iedzīvotāju novecošanās Latvijā notiek nevis dzīves ilguma palielināšanās, bet jauno paaudžu sarūkuma dēļ. Liela emigrācija un zema auglība palielina vidējo vecumu sabiedrībā, līdz ar to jaunāko paaudžu skaits uz valsts fona samazinās. Tas padara valsts iedzīvotāju vecuma struktūru ļoti nevienmērīgu un nestabilu - gandrīz 30 procentus veido 50 gadus un vecāki cilvēki no visa valsts darbaspējīgā vecuma iedzīvotājiem. Paredzamais dzīves ilgums Latvijā ir zems (otrais zemākais Eiropā pēc Lietuvas). Vēl viena no problēmām ir izglītība - pastāv liela starpība starp cilvēkiem ar augstāko un pamatizglītību; it īpaši šo atšķirību Latvijā izjūt sievietes – tās, kurām ir augstākā izglītība, ir pieprasītākas darba tirgū, pretēji sievietēm, kurām ir zemāka izglītība. Šis sektors pat Eiropas Savienībā sasniedz zemākos rādītājus. Šī problēma galvenokārt rodas, jo pieaugušo izglītība un apmācība, īpaši gados vecākiem darbiniekiem, joprojām nav pietiekami attīstīta. Tikai 40 procenti Latvijas uzņēmumu nodrošina jebkāda veida apmācību – tas ir mazāk nekā citās Eiropas valstīs, kā arī Ziemeļvalstu kaimiņvalstīs. Situācijas iemesls ir gan darbinieku, gan uzņēmumu pieprasījuma trūkums pēc apmācībām, kā arī šķēršļi, kas saistīti ar izmaksām, laiku, informāciju un programmu pieejamību (9).

1.2. Novecošanās teorijas

Katrai sugai ir raksturīgi savi vispārēji novecošanās iemesli. Lai arī līdz galam nav sniegtas konkrētas atbildes, kas tieši izraisa novecošanos, tomēr mums ir pieejamas daudz un dažādas teorijas par novecošanos, piemēram, kur novecošanos apskata šūnu līmenī.

Oksidatīvais stress

Viens piemērs ir oksidatīvā stresa radītie bojājumi, tas ir viens no nozīmīgākajiem faktoriem, kas izraisa ar vecumu saistītas saslimšanas. Oksidatīvais stress izskaidrojams ar nelīdzsvarotību starp oksidētājiem un antioksidantiem, kas noved līdz oksidatīvajiem bojājumiem un šie bojājumi noved pie slimībām. Saskaņā ar šo teoriju novecošanās ir normāla metabolisma blakusprodukts. Aptuveni 2–3% mitohondrijos uzņemto skābekļa atomu netiek pietiekami sadalīti līdz reaktīvajām skābekļa sugām (ROS). Pie reaktīvajām skābekļa daļiņām pieskaita superoksīda jonus, hidroksilgrupas radikāļi un ūdeņraža peroksīdu. ROS var oksidēt un sabojāt šūnu membrānas, olbaltumvielas un nukleīnskābes. Pierādījumi par šo teoriju ietver

novērojumus, ka drozofilas (mazas augļu mušas, ko plaši izmanto ģenētiskos pētījumos, jo tām ir lielas hromosomas, daudz dažādu šķirņu un tās ātri vairojas), pārmērīgi ekspresē fermentus, kas iznīcina ROS (katalāze, kas noārda peroksīda un superoksīda dismutāzes) un tādejādi pagarina dzīves ilgumu par 30–40% salīdzinājumā ar savvaļas tipa mušām. Drozofilām ir arī pastiprināta izturība pret parakvātu - indi, kas darbojas ražojot ROS iekš šūnas. Šie atklājumi ne tikai norāda uz to, ka novecošanās tiek pakļauta ģenētiskai kontrolei, bet arī sniedz pierādījumus par ROS lomu novecošanās procesā (10–12). Turpretim, zīdītājiem ir grūti gūt pierādījumus par to kā ROS iesaistās novecošanās, to nevar tik skaidri noteikt. Pelēs notiek mutācijas, kuru rezultātā rodas iztrūkums konkrētām relatīvā skābekļa sugām - degradējošajiem enzīmiem, kas neizraisa priekšlaicīgu novecošanos. Tomēr var būt tā, ka zīdītājos ir vairāk šādu gadījumu, kad divi vai vairāki gēni veic vienu un to pašu bioķīmisko funkciju, salīdzinot ar bezmugurkaulniekiem, un citi gēni var būt pārāk regulēti ražojot līdzīgus ROS degradējošos enzīmus. Tomēr ir pierādījumi, kas liecina, ka ROS var būt nozīmīgs zīdītāju novecošanās stadijās, piemēram, ierobežojot uzņemtās kalorijas ir iespējams palēnināt novecošanos (13). Tomēr kaloriju ierobežošanai var būt arī citas sekas, tāpēc nav līdz galam skaidrs, vai šis princips darbosies novēršot ROS sintēzi, vai tomēr nē. Vitamīni E (alfa-tokoferols) un C (askorbīnskābe) ir vieni no ROS inhibitoriem, piemēram, pievienojot E vitamīnu mušu un veltenisko tārpu (*nematoda*) uzturam, ir pierādīts, ka tiek pagarināts to mūža garums. Bet šie pierādījumi nespēj dot galīgu atbildi tam vai ROS inhibitori uz zīdītājiem darbojas tieši tik pat labi, kā uz bezmugurkaulniekiem (14).

***Wear and tear* teorija**

Otra teorija - vispārējā nolietojšanās (*wear-and-tear*) un ģenētiskā nestabilitāte. Nolietojšanās jeb angl. *wear and tear* teorija ir viena no vecākajām izvirzītajām teorijām. Ķermenim kļūstot vecākam tajā uzkrājas visā mūžā gūtās traumas. Punktu mutāciju, kas izraisa vienu nukleotīdu bāzes aizvietošanu, ievietošanu vai dzēšanu ģenētiskā materiāla DNS vai RNS, skaits palielinās, un mūsu gēnu kodēto enzīmu efektivitāte samazinās. Nepareizas mutācijas var ietekmēt olbaltumvielas, ražojot kļūdainas olbaltumvielas lielos apjomos, kā arī var ietekmēt DNS, paātrinot kļūdainu DNS polimerāžu sintēzi, tādejādi veicinot ātrāku novecošanos. DNS enzīmu atjaunošana ir svarīga novecošanās procesos. Var būt arī tādi atjaunoti enzīmi, kuriem ir ģenētiski bojājumi – tie tad var izraisīt priekšlaicīgu novecošanos (15,16).

Mitohondriju genoma bojājumi

Trešā teorija - mitohondriju genoma bojājumi. Mutāciju ātrums mitohondrijos ir 10–20 reizes ātrāks nekā DNS kodolā. Tiek uzskatīts, ka mitohondriju mutācijas varētu izraisīt defektus enerģijas ražošanā, izraisīt ROS veidošanos ar nepareizu elektronu transportēšanu un/vai izraisīt apoptozi. Dzīvniekos un arī cilvēkos ir novērots, ka atkarībā no vecuma, pasliktinās mitohondriju funkcijas. Turklāt mutācijas var ne tikai ražot vairāk ROS, bet arī padarīt mitohondriju DNS jutīgāku pret ROS izraisītajiem bojājumiem (17,18).

Telomēru saīsināšanās

Vēl tiek pieminēta tāda teorija, kā telomēru saīsināšanās, kur tie saīsinās, kad šūnā nav telomerāzes, līdz ar to šūnai tiek liegta tās dalīšanās. Piemēram, cilvēku fibroblasti ir paredzēti dalīties tikai noteiktu skaitu reižu, bet ja šīs šūnas turpina ekspresēt telomerāzi, tās svar turpināt dalīties, kas var veicināt novecošanos (19,20).

Ģenētiskās novecošanās programma

Pastāv arī tāda teorija, kā ģenētiskās novecošanās programmas, kur apraksta to, kā daudz un dažādi gēni var ietekmēt novecošanos, piemēram, cilvēkiem progērija jeb Hatčinsona—Gilforda sindroms veicina bērnu novecošanos ļoti lielā ātrumā un noved pie letāliem gadījumiem pārsvarā sirds mazspējas gadījumu dēļ, pat ātrāk kā 12 gadu laikā. Šo sindromu izraisa LMNA gēna mutācija (21).

Mūsdienu bioloģiskās teorijas par cilvēku novecošanos iedala divās galvenās kategorijās: ieprogrammētās un bojājumu jeb kļūdu teorijas. Programmētās teorijas norāda, ka novecošanās notiek pēc “bioloģiskā pulksteņa” un viss ir atkarīgs no izmaiņām gēnu ekspresijās. Bojājumu jeb kļūdu teorijās akcentē vides nodarītos kaitējumus dzīvajiem organismiem, kas var būt cēlonis novecošanās procesa paātrinājumam.

Ieprogrammētās teorijas

Programmētajai teorijai ir trīs apakš kategorijas: 1) ieprogrammēta ilgmūžība - novecošana ir noteiktu gēnu secīgas ieslēgšanās un izslēgšanās rezultāts, novecošanos definējot kā laiku, kad parādās ar vecumu saistīti deficīti (22) ; 2) Endokrīnā teorija - bioloģiskie pulksteņi darbojas caur hormoniem, lai kontrolētu novecošanās tempu (23) ; 3) Imunoloģiskā teorija - imūnsistēma ir ieprogrammēta tā, ka laika gaitā tā pasliktinās, kas noved pie infekcijas slimībām un lielāku organisma uzņēmību pret ārējās vides kaitējumu, tādējādi veicinot novecošanos un nāvi. Imūnsistēmas efektivitāte savu maksimumu sasniedz pubertātes laikā un pēc tam pakāpeniski samazinās, pieaugot vecumam. Piemēram, novecojot antivielas zaudē savu

efektivitāti, un ķermenis var efektīvi cīnīties ar mazāk jaunu slimību, kas izraisa šūnu stresu un iespējamu nāvi (24).

Bojājumu jeb kļūdu teorijas

Bojājumu vai kļūdu teorijā ietilpst: 1) jau minētā novecošanās teorija jeb *wear and tear* - tā bija pirmā novecošanās teorija ar ko 1882. gadā pasauli iepazīstināja Augusts Veismans (*August Weismann*), vācu biologs. Šī teorija joprojām skan pietiekami loģiski, lai tai ticētu, jo tā tas dzīvē notiek, ka lietas ko atkārtoti lietojam – nolietojas. Šūnām un audiem ir svarīgas daļas, kas nolietojas cilvēkam novecojot ; 2) dzīves līmeņa teorija, kas balstās uz to, ka, jo lielāks ir organisma skābekļa bāzes metabolisma (kaloriju apjoms, kuru ķermenis patērē miera stāvoklī) ātrums, jo īsāks organisma dzīves ilgums. Lai arī šī teorija ir noderīga, tā nav pilnībā piemērota, lai izskaidrotu maksimālo dzīves ilgumu (25,26) ; 3) šķērssavienošanas teorija, ko 1942. gadā ierosināja Johans Bjorksteins (*Johan Bjorksten*). Saskaņā ar šo teoriju nepareizi veidoti proteīni bojā šūnas un audus, palēninot ķermeņa bioloģiskos procesus un veicinot novecošanos (27) ; 4) Brīvo radikāļu teorija - šī teorija, kuru pirmo reizi 1954. gadā ieviesa doktors Geršmans, bet izstrādāja doktors Denhams Harmans, ierosina, ka superoksīds un citi brīvie radikāļi nodara kaitējumu šūnas makromolekulārajiem komponentiem, radot uzkrāto ievainojumu pieaugumu, kas izraisa šūnas un galu galā orgānu funkcionēšanas pārtraukšanu. Makromolekulas, piemēram, nukleīnskābes, lipīdi, cukuri un olbaltumvielas, ir pakļautas brīvo radikāļu uzbrukumam. Ķermenim piemīt daži dabiski antioksidanti enzīmu veidā, kas palīdz ierobežot šo brīvo radikāļu bīstamo uzkrāšanos, bez kuriem ievērojami palielinātos šūnu nāves rādītāji un līdz ar to samazinātos dzīves ilgums. Ir zināmi eksperimenti, kur apstiprinās šī teorija, piemēram, grauzējiem barībā tiek pievienoti antioksidanti un to dzīves vidējais mūža garums palielinās (28,29) ; 5) Somatisko DNS bojājumu teorija postulē, ka dzīvu organismu šūnās nepārtraukti rodas DNS bojājumi. Kaut arī lielākā daļa šo bojājumu tiek laboti, daži uzkrājas, jo DNS polimerāzes un citi labošanas mehānismi nevar tik ātri novērst defektus, kā tie acīmredzami veidojas. It īpaši ir pierādījumi par DNS bojājumu uzkrāšanos zīdītāju šūnās, kuras nedalās. Ģenētiskās mutācijas notiek un uzkrājas pieaugot vecumam, izraisot šūnu darbību traucējumus un to funkcionalitātes pasliktināšanos. Jo īpaši mitohondriju DNS bojājumi var izraisīt mitohondriju disfunkciju, tāpēc novecošanās rodas dēļ ģenētiskiem šūnu bojājumiem (30).

Brīvo radikāļu teorija

Par cik brīvo radikāļu teorija ir viena no populārākām novecošanās teorijām, es pie tās atgriežos, lai papētītu to nedaudz vairāk. Daudzus gadus un līdz šai dienai šī teorija ir

vispopulārākais jēdziens novecošanās jomā. Ir pētījumi, kas pierāda, ka ROS un oksidatīvie bojājumi palielinās vecumam pieaugot. Samazinot oksidatīvos bojājumus, tiek pagarināta dažādu organismu mūža garums, piemēram, raugam, augļu mušām, pelēm, utt. Arī palielināta ROS produkcijas akumulācijā saīsina mūža garumu. Dominējošā novecošanās teorija par brīvajiem radikāļiem ir nedaudz skarta ar jaunajiem pētījumiem, kas ir pretrunīga šai teorijai. Piemēram, mums ir zināms, ka antioksidanti pagarina mūža garumu, bet to pārmērīga ekspresija citās sistēmās tiek atzīta par neefektīvu. Šie atklājumi ir spēkā arī tad, kad sistēma tiek kontrolēta, lai panāktu proteīnu atbilstošu regulēšanu un ekspresijas līmeni. Paaugstināta aizsardzība pret antioksidantiem var pat saīsināt mūžu, turpretī samazināta antioksidantu funkcija to var pagarināt. Pierādījumos pret ideju par ROS universālo lomu novecošanās procesā ietilpst arī novērojums, ka novecošanās joprojām notiek anaerobos apstākļos, kur ROS ir maz. It īpaši anaerobos apstākļos audzētu rauga šūnu mūžs ir īsāks, salīdzinot ar šūnām, kuras audzē aerobi. Antioksidantu enzīmi anaerobos apstākļos nevar ietekmēt ROS, kā viņi to var darīt aerobos apstākļos. Pēc būtības anaerobos apstākļos audzētām rauga šūnām būtu jābūt garākam mūžam, ja novecošanos izraisa ROS. Un turklāt, mūža garums tiek saīsināts, kad ierobežo uzņemto kaloriju skaitu, kas ir pretrunā izpētītajam aerobos apstākļos, kad ierobežots kaloriju skaits uzturā palielina dzīvildzi. Lai saskaņotu brīvo radikāļu teoriju ar novērojumiem, kas tai ir pretrunā, pētnieki ir ierosinājuši, ka ROS varētu piedēvēt signalizējošas funkcijas, tādējādi aktivizējot aizsargājošās un adaptīvās organisma programmas. Piemēram, ja oksidatīvs stress rodas lokalizētos šūnas apgabalos, kopējā oksidatīvā bojājuma analīze var neatspoguļot faktisko ROS nodarīto kaitējumu (31).

1.3. Senolītiskas jēdziens

Senolītiskie līdzekļi ir mūsdienu tirgū pieejami gan kā biotehnoloģiskie medikamenti, gan uztura bagātinātāji, gan augu (herbālie) produkti, kas pagarina mūžu un aizkavē atsevišķas ar vecumu saistītas slimības, nogalinot novecojošās šūnas. Taisot narkotiskos testus, kur nosaka ķīmisko vielu klātbūtni organismā, ir atklātas dažādas narkotisko vielu grupas, kuras ir vēlami toksiskas vismaz dažām novecojošām šūnām, tomēr līdz šim to selektivitāte pret novecojošām šūnām ir neliela. Novecojušās mērķšūnas, kas tiek izmantotas dzīvnieku modeļos, lai kavētu ar vecumu saistītas patoloģijas, piemēram nieru slimības, ko izraisa hiperfunkcionālās glomerulas (5). Ir zināma tāda hiperfunkcionālās novecošanās teorija, kas atbild par to, ka novecojošu šūnu nogalināšana ir izdevīga, jo novecojošās šūnas ir hiperfunkcionālas. Ar novecošanos saistītais sekrēcijas fenotips (SASP) ir fenotips, kas saistīts ar novecojošām šūnām, kur šīs šūnas izdala

augstu iekaisuma citokīnu, imūno modulatoru, augšanas faktoru un proteāžu līmeni. SASP traucē normālu audu darbību, izraisot hronisku iekaisumu, fibrozes indukciju un cilmes šūnu kavēšanu. SASP faktori stimulē imūnsistēmu, lai novērstu novecojošās šūnas. SASP ekspresiju ierosina vairāki transkripcijas faktori, no kuriem svarīgākais ir NF- κ B (olbaltumvielu komplekss, kas kontrolē DNS transkripciju, citokīnu ražošanu un šūnu izdzīvošanu). SASP faktori izraisa rezistenci pret insulīnu. Piemēram, sensošās beta šūnas pārproduktē insulīnu un tādējādi aktivizē mTOR (kas ir olbaltumvielu kināžu grupas loceklis, kas kalpo kā divu atšķirīgu olbaltumvielu kompleksu - mTOR kompleksa 1 un mTOR kompleksa 2 - galvenā sastāvdaļa, kas regulē dažādus šūnu procesus) hepatocītos, adipocītos un citās šūnās, izraisot to hiperfunkciju, kas savukārt noved pie metabolisma sindroma (aptaukošanās, hipertensija, hiperlipidēmija un hiperglikēmija) un ir arī riska faktors vēzim. SASP, hiperinsulinēmija un aptaukošanās, hipertensija, hiperlipidēmija un hiperglikēmija ir absolūtas hiperfunkcijas (funkcionalitātes palielināšanās) piemēri. Tādējādi šī teorija pastāv par to, ka hiperfunkcionālu šūnu nogalināšana var novērst organisma bojājumus. Senolītiskie līdzekļi novērš hiperfunkcionālas šūnas, kas citādi bojā orgānus (32–34).

Mūsdienās izmantoto senolītisko un pret novecošanos bioloģisko medikamentu apskats.

Dažas no stratēģijām, kas novērš novecošanos un pagarina mūžu, var būt noderīgas arī ar vecumu saistītu slimību sākuma kavēšanai. Tajās ietilpst arī tāda stratēģija kā novecojošu šūnu likvidēšana, izmantojot senolītiskos medikamentus. Šūnu novecošanos raksturo neatgriezeniska šūnu cikla apstāšanās, to noturība pret apoptozi un iekaisumu veicinošiem mediatoriem, audu noārdīšanos, kas saistīta ar novecošanos raksturojošu sekrēcijas fenotipu (*tissue-destructive senescence-associated secretory phenotype*), ko var ietekmēt dažādas intracelulārās un ārpus šūnu darbības (6).

Tā kā novecojošās šūnas nespēj vairoties, tās nevar piedalīties standarta audu saglabāšanā un audu atjaunošanā. Drīzāk novecojošās šūnas izjauc to apkārtējo vidi, veidojot pārmērīgu daudzumu bioaktīvu faktoru, kas izraisa iekaisumu un kavē reģenerāciju (35). Tādējādi, novecojošās šūnas sistemātiskā līmenī izplata iekaisumu, izmantojot prooksidantus un iekaisuma signālus. Ļoti labi būtu mainīt uzturu un lietot pārtikas produktus, kas bagāti ar polifenoliem un kuriem ir antioksidantu un pretiekaisuma īpašības - tā būtu pieeja veselīgākai novecošanai (36). Pret novecošanas aktivitāte ir identificēta dažādās molekulās, ieskaitot sintētiskas senolītiskas zāles, kā arī augos esošos bioloģiskus savienojumus (37).

1.4. Novecošanos pavadošas slimības

Novecošanās ir hronoloģisks process, tas sevī ietver šūnu bojāšanos, funkcionālas progresivitātes samazināšanos un paaugstinātu jutību pret slimībām, respektīvi, vieglāku organisma ievainojamību. Novecošanās sevī ietver arī geriatriskus sindromus, ieskaitot trauslumu, vājumu, ierobežotu mobilitāti, vieglus kognitīvos traucējumus un nesaturēšanu, kā arī fizioloģiskās noturības pasliktināšanos (4). Ir daudz dažādu slimību, kas saistītas ar novecošanos kā, piemēram, ļaundabīgi audzēji, 2. tipa cukura diabēts, kā arī kardiovaskulārās un neirodeģeneratīvās slimības. Vecums var būt šo slimību sākšanās un progresēšanas iemesls (38–40).

Dzirde

Apskatot cilvēku populāciju, kas ir vecumā no 85 gadiem un vairāk, var uzskaitīt pāris zināmākās vecuma iezīmes. Viena no tām ir dzirdes zaudēšana. Paliekot cilvēkam vecākam šīs maņas zudums paliek arvien spēcīgāks. Dzirdi vājāku padara arī sēra dziedzeru veidotā smērviena jeb sērs ausīs, jo cilvēkam esot vecākam šī viela tiek ražota vairāk, kā cilvēkam esot jaunam (41). Apmērām pusei cilvēku, vecumā no 85 gadiem ir dzirdes traucējumi. Dzirdes traucējumi var novest arī pie runas defektiem, it īpaši cilvēkiem, kas runā ļoti ātri (42). Problēmas risinājums varētu būt dzirdes aparātu lietošana (43).

Redze

Vēl viena no cilvēkam svarīgām maņām ir redze. Novēcojot, redzes asums samazinās līdz ar to rodas presbiopija jeb vecuma tālredzība. Šīs maņas zaudēšana ietver sevī arī tādus riskus, kā apgrūtināta braukšana naktīs vai dienas tumšajos laikos. Redzi var uzlabot veicot operāciju, piemēram, kataraktas operācija ir droša un var palīdzēt acīm un redzei funkcionēt labāk (44).

Vestibulārā reiboņa cēloņi

Ļoti aktuāla problēma geriatrisko pacientu vidū ir vestibulārā reiboņa cēloņi, kas noved pie sasilšanās. Efektīva ārstēšana varētu būt vestibulārā aparāta rehabilitācija (45).

Muskuļu masa samazināšanās

Cilvēkam paliekot vecākam samazinās muskuļu masa un izturība, ierobežoto vai mazo kustību dēļ. Populācijā, kura sasniegusi 85 gadus vai vairāk, vismaz 20% apmērā saskaras ar sarkopēniju. Sarkopēnija ir progresējošs sindroms - muskuļu un spēka zudums (46). Sarkopēniju veicina hronisks iekaisums, pazemināts hormonu līmenis, traucēta muskuļu mitohondriju un muskuļu cilmes šūnu funkcija (47). Pamatā līdz ar muskuļu masas sarukšanu pieaug ķermeņa tauku masa, kas var izraisīt izmaiņas farmakokinētikā, līdz ar to ir jāpievērš uzmanība lietojamo zāļu devām (48). Muskuļu vājuma un spēka zuduma straujas izmaiņas var ļoti ātri novest pie augstiem mirstību rezultātiem (49).

Imunitāte

Imūnsistēma ir pakļauta daudz dažādām ar vecumu saistītām izmaiņām, dažas no tām veicina hroniskus iekaisumus. Specifisko imunitāti nodrošina B un T šūnas, kuru funkcijas un aktivitāte samazinās cilvēkam paliekot vecākam (50). Šīs izmaiņas vājina organisma spēju cīnīties pret infekcijām. Piemēram, gripas vīrusa infekciju ir smagāk izslimot gados vecākiem cilvēkiem, jo vakcīna vairs nav tik efektīva. Imunitātes pazemināšanās veicina herpes vīrusa (*Varicella zoster* vīruss) izplatību gados vecāku cilvēku vidū. Arī šajā gadījumā vakcīna vairs nav tik efektīva, tāpēc iespējams ir vajadzīgs palielināt vakcīnu devas vecākiem cilvēkiem, lai veicinātu to efektivitāti (51).

Uroloģija

Uz vecumu rodas arī uroloģiskās izmaiņas. Piemēram, asimptomātiska bakteriūrija, kas visbiežāk novērojama sievietēm, vai pacientiem, kas hospitalizēti un tiem, kas dzīvo pansionātos (52). Antibiotiku lietošana urīnceļu infekcijas gadījumos nav vēlama, jo tā var tikai izraisīt antibiotiku rezistenci (53).

Kardiovaskulārās slimības

Atgriežoties pie kardiovaskulārājām slimībām, ir jāpiemin tas, ka šīs slimības ir viens no izplatītākajiem mirstības iemesliem gados vecāku cilvēku vidū, lai gan mirstība pēdējo gadu laikā ir samazinājusies. Šeit varu pieminēt tādas slimības kā hroniska išēmiskā sirds slimība, sirds mazspēja, kuras rezultātā rodas asins sastrēgumi un aritmija (54).

Hroniskas slimības

Visizplatītākā hroniskā slimība vecu cilvēku vidū ir ateroskleroze, ko galvenokārt veicina hipertensija (55). Izolēta sistoliskā hipertensija ir īpaši izplatīta gados vecākiem cilvēkiem un tā bieži ir mirstības iemesls un ir grūti saprast kā labāk būtu cīnīties ar šo problēmu, lai samazinātu šo statistiku (56). Otrs biežākais hroniskais stāvoklis vecāka gada gājuma cilvēkiem ir osteoartrīts, tā ir hroniska locītavu slimība (55). Aptaukošanās ir viens no galvenajiem osteoartrīta riska faktoriem, jo bieži mēdz būt, ka novecojot pieaug liekais svars, jo samazinās kustību biežums. Pretsāpju līdzekļu lietošana var būt īsas terapijas glābiņš, jo praktiski visi pretsāpju līdzekļi sev līdzīgi nest ievērojamu risku, it īpaši, ja to lieto gados vecāki cilvēki. Iespējams risinājums būtu operācija, pēc kuras ir intensīva rehabilitācija. Sāpes muguras lejasdaļā ir bieži sastopams simptoms, īpaši gados vecākām sievietēm (54). Šeit vēl varu pieminēt osteopēniju - kaulu blīvuma zudums. Nākamā pakāpe pēc ostopēnijas ir osteoporoze, kas ir ļoti daudziem 85 gadus veciem cilvēkiem. Osteoporoze ir saistīta ar to, ka kauli paliek trausli un vieglāk lūst (57).

Audzēji

Otrs visizplatītākais mirstības iemesls ir ļaundabīgs audzējs. Tomēr dati rāda, ka 85 gadu vecumā, mirstība no vēža sāk samazināties. Lēni augoši audzēji ir izplatīti šajā vecuma kategorijā. Vecuma dēļ nevajadzētu veidot ierobežojumus audzēju ārstēšanai ar to domājot, ka arī vecākiem cilvēkiem ir ieteicama agresīva vēža ārstēšana (58).

Cukura diabēts

Pirms tam runāju par lieko svaru vecumdienās, tāpēc jāpiemin ir arī 2.tipa cukura diabēts. Cukura diabēta biežums vecu cilvēku vidū pēdējos gadus ir audzis (59). Tā ir nopietna problēma, jo cukura diabēts ir liels riska faktors kardiovaskulārajām slimībām, it īpaši 85 gadus veciem cilvēkiem (60). Cukura diabēts ir saistīts arī ar perifēro artēriju slimību un perifēro neiropātiju, veicinot diabētisko pēdu čūlu veidošanos, kas var novest pie amputācijas, tāpēc ir svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas pie ārsta. Ārstēšanai ir jābūt ļoti uzmanīgai, jo katram pacientam ārstēšanu un devas vajadzētu individualizēt. Rūpīgi būtu jāizsver sulfonilurīnvielu atvasinājumu un insulīna lietošana gados vecākiem cilvēkiem, jo šīs vielas rada ievērojamu hipoglikēmijas risku. Svarīgi pie cukura diabēta terapijas ir atcerēties, ka galvenais ir kustības, kā piemēram, regulāra staigāšana var uzlabot asinsriti kājās (59).

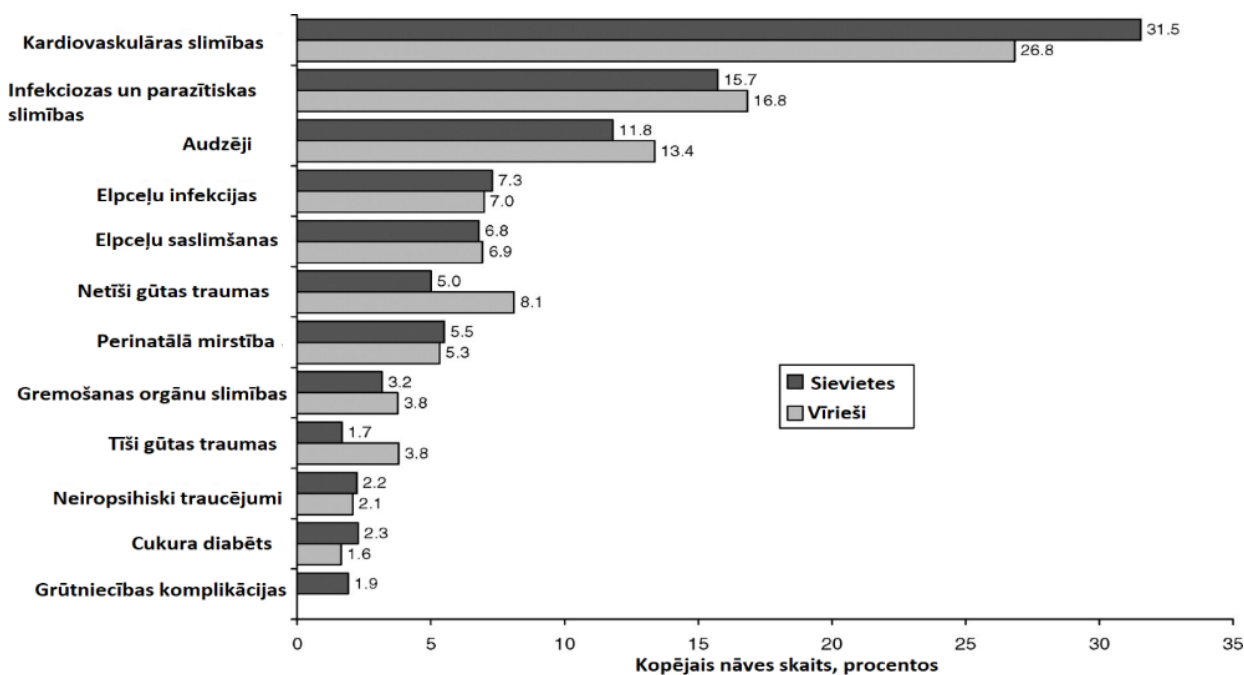
Visu apkopojot, galvenokārt ir jāpiemin, kad novecošana sevī ietver daudz dažādu slimību, bet fizisko funkciju samazināšanās sākas jau ar iešanas ātruma palēnināšanos, kustību ierobežojumiem, nestabilitāti, vārgumu u.c.

Aiz fiziskās veselības slēpjas garīgā veselība, kas ir mūsu psiholoģiskā un kognitīvā spēja. Ar vecumu parādās grūtības atcerēties lietas, piemēram, grūti atcerēties vārdus. Ir arī nelieli īstermiņa atmiņas zudumi, kā arī lēnāka informācijas apstrāde. Šīs visas ir normālas novecošanās parādības. Šādas smadzeņu novecošanās izmaiņas var ietekmēt cilvēku sākot ar drošu braukšanu pie stūres, beidzot ar medicīniskas informācijas izprašanu. Smadzeņu novecošanās visiem cilvēkiem nenotiek vienādi - ģenētiskie un sociālie faktori, piemēram, izglītība un nodarbošanās, var ir ietekmējošs faktors smadzeņu darbības efektivitātei (61). Normāla kognitīvā novecošanās neizraisa demenci. Nav tā, ka visas smadzeņu funkcijas samazinās ar vecumu. Ir zināms, ka pieredze un zināšanas palielinās līdz ar veselīgu novecošanos. Pieaug arī spēja būt empātiskam un nesavtīgam (62).

1.5. Mirstības iemesli

Runājot par reālajiem nāves gadījumiem, ko reģistrē Pasaules Veselības Organizācija, katru gadu tiek iesniegti dati par aptuveni 18,6 miljoniem nāves gadījumu, kas ir viena trešdaļa no visiem nāves gadījumiem, visā pasaulē (1.1. attēls) (64).

Sirds un asinsvadu slimības ir galvenais nāves cēlonis pasaulē, īpaši sieviešu vidū. Šīs slimības 2004. gadā izraisīja gandrīz 32% no visiem sieviešu nāves gadījumiem un 27% no visiem vīriešu nāves gadījumiem. Infekcijas un parazitārās slimības ir nākamais galvenais cēlonis, kam seko vēzis, taču šīm slimību grupām ir daudz mazāka dzimumu starpība. Vislielākās starpība starp vīriešiem un sievietēm novērojama ar gūtiem ievainojumiem, vīrieši no ievainojumiem mirst divreiz vairāk, kā sievietes. Grūtniecības komplikācijas, kā nāves iemesls, sastāda gandrīz 2% no visiem sieviešu nāves gadījumiem (63).



1.1. attēls. Kopējais nāves skaits sievietēm un vīriešiem, % (63)

1.6. Pētāmā produkta sastāva esošo dabas vielu bioloģiskās aktivitātes raksturojums

Skuju ekstraktvielas

Priežu dzimtas *Pinaceae*, *Pinus* ģints, parastā priede *Pinus sylvestris* L. ir visizplatītākā priede pasaulē. Vēl bez parastās priedes šajā dzimtā ir vairāk kā 100 priežu sugas, kas izplatītas visā pasaulē. Skotu priedes dzimtā zeme ir Eirāzija. *Pinus sylvestris* L. ir mūžzaļš koks, kura augstums ir 20–45 m un kurš dzīvo līdz 500 gadiem. Tā ir visizplatītākā koku suga Lietuvā, kur priežu koki aizņem apmēram 38% no kopējās meža platības. Priede ir koksnes avots, to izmanto arī, lai aizsargātu augsnes eroziju, un tās pumpuri, adatas un miza ir izmanto fitoterapijā. Priežu adatas ir bagātas ar C vitamīnu (askorbīnskābi), tanīniem, alkaloīdiem un ēteriskajām eļļām. Priedes ir bagātas ar monoterpēna ogļūdeņražiem, piemēram, α - un β -pinēnu, δ -3-kopēnu, limonēnu, α - un γ -terpinenu, (Z)- β -ocimēnu, mircēnu, kamfēnu, sabinēnu un terpinolēnu (65).

Pinus ģints priedes ir izmantotas pret reimatiskām sāpēm un brūču sadzīšanai Turcijas tautas medicīnā (66).

Austrumāzijas valstīs, piemēram, Korejā un Ķīnā, dažādas priežu daļas, ieskaitot skuju, čiekurus un mizu, kā arī ziedputekšņus, plaši patērē kā pārtikas produktus vai uztura bagātinātājus, lai veicinātu veselību. Āzijā gatavo priežu skuju dzērienus, ko izmanto kā tautas medicīnas līdzekļus, piemēram, hipertensijas ārstēšanai. Turklāt ir pierādīts, ka priežu skuju kavē leikēmijas balto asins šūnu augšanu un aizsargā pret oksidatīviem DNS bojājumiem un apoptozi, ko izraisa hidroksilradikāļi. Priežu skuju bioloģiskās iedarbības ekstraktiem ir farmakoloģiska, antioksidanta iedarbība, antiproliferatīva un pretiekaisuma iedarbība (7,67). Ir zināms, ka priežu mizas satur daudz proantocianidīnu. Katehīni un proantocianidīni ir spēcīgi antioksidanti (68,69).

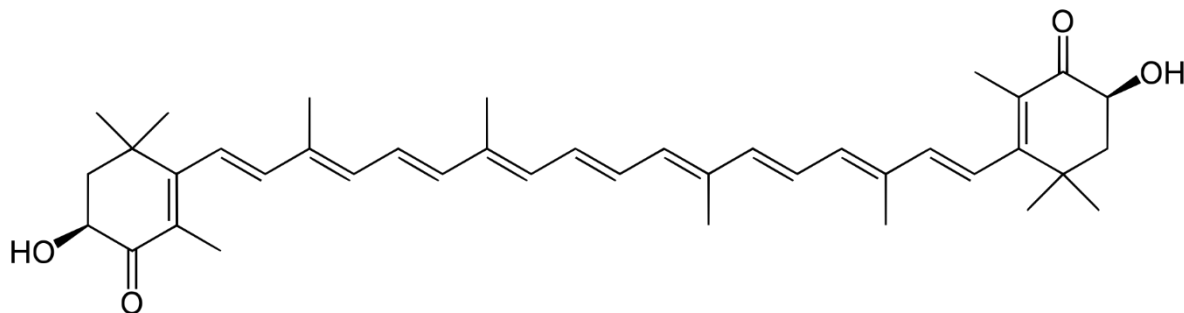
Ir atrodami pētījumi, kuros apskatīta priežu skuju proantocianidīnu antioksidantā aktivitāte. Park *et al.*, 2011 pētījumā tika pētīti priežu skuju ekstrakti, kas gatavoti ar karstu ūdeni, etanolu, heksānu, karstā ūdens-heksāna un karstā ūdens-etanola ekstraktiem, vērojot to antioksidatīvo aktivitāti, izmantojot DPPH (1,1-difenil-2 - pikrihidrazil) brīvā radikāļa neutralizēšanas metodi. Karstā ūdens ekstraktam bija visaugstākā antioksidatīvā aktivitāte salīdzinot ar pārējiem ekstraktiem. Tika arī salīdzināta priežu skuju ekstraktu antioksidantu aktivitāte caur ROS inhibīcijas aktivitāti šūnu sistēmā, izmantojot MC3T3 E-1 šūnas. Karstā ūdens ekstraktam bija viszemākā ROS inhibīcija. Katra ekstrakta augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfijas analīzes shēma liecināja, ka karstā ūdens ekstraktā bija visaugstākais proantocianidīna līmenis. Pēc tam priežu skuju karstā ūdens ekstrakts tika izolēts un frakcionēts ar *Sephadex LH 20* kolonnas hromatogrāfiju, lai noteiktu galveno sastāvdaļu, kas ekspresē

antioksidanta īpašības. Šī pētījuma rezultāti norāda uz to, ka priežu skuju karstā ūdens ekstrakta procianidīnu antioksidatīvā aktivitāte ir pozitīvi saistīta ne tikai ar polimēriskajiem proantocianidīniem, bet arī ar monomērajiem katehīniem. Turklāt priežu skuju karstā ūdens ekstrakta antioksidatīvā aktivitāte bija līdzīga plaši pazīstamiem antioksidantiem, piemēram, C vitamīnam (70).

Astaksantīns

Astaksantīns ir pazīstams kā spēcīgs antioksidants, kam piemīt pretiekaisuma iedarbība, ko ražo vairāki saldūdens un jūras mikroorganismi, ieskaitot baktērijas, raugu, sēnītes un mikro aļģes. No uztura viedokļa astaksantīns tiek uzskatīts par vienu no spēcīgākajiem antioksidantiem dabā, ņemot vērā tā augsto spēju cilvēka organismā kupēt brīvos radikāļus. Medicīnā astaksantīns tiek plaši pielietots, piemēram, tādu slimību ārstēšanā, kā Alcheimera un Parkinsona slimību gadījumā. Astaksantīns ir ksantrofila ketokaretinoīds un tam ir ļoti spēcīgas antioksidatīvās īpašības, spēcīgākas nekā beta karotīnam un E vitamīnam. Farmācijas nozarē astaksantīnam ir liela nozīme kā pret novecošanās līdzeklim, kā arī to var izmantot ādas foto aizsardzībai, lai kavētu saules ultravioletā starojuma nelabvēlīgo iedarbību, vai arī kā uztura un kosmētikas sastāvdaļas, lai novērstu ar oksidatīvo stresu saistītas slimības un hroniskus iekaisumus. Astaksantīnam piedēvē arī pret vēža īpašības, to izmanto arī imūnās atbildes uzlabošanai, audu bojājumu ārstēšanai, arī kardiovaskulāro slimību, diabēta, kuņģa čūlas un hipertensijas ārstēšanai, kā arī ķermeņa atbrīvošanai no brīvajiem radikāļiem un kā jau minēju - Alcheimera un Parkinsona slimību ārstēšanai (71–73).

Astaksantīnam pēdējo gadu veiktos pētījumos ir pierādīta tā inhibējošā loma pret oksidatīvo stresu un iekaisumu, kas ir būtiski procesi daudzu hronisku slimību pamatā. Turklāt astaksantīns spēcīgi aizsargā cilvēka smadzenes; tās unikālā ķīmiskā struktūra ļauj tai viegli šķērsot hematoencefālisko barjeru. Tādējādi smadzenes tiek uzskatītas par vissvarīgāko astaksantīna mērķorgānu (74).

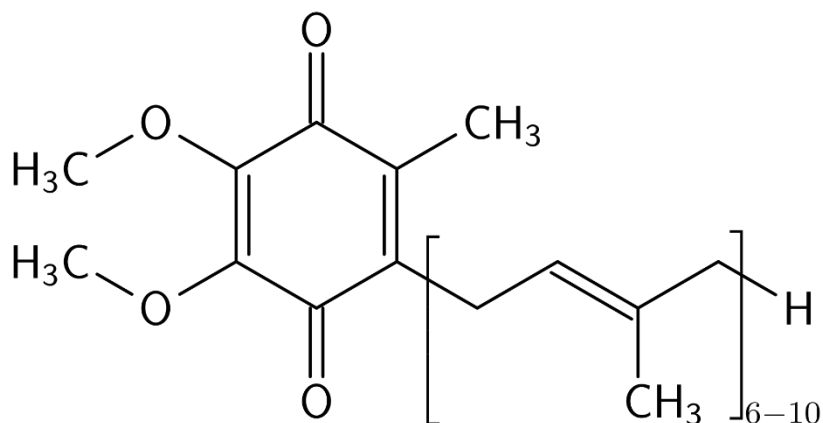


1.2. attēls. Astaksantīna struktūrformula (115)

Nakagawa *et al.*, 2011 izpētija, kā astaksantīns varētu novērst fosfolipīdu hidroperoksīdu uzkrāšanos eritrocītos. Fosfolipīdu hidroperoksīdi (PLOOH) lielā daudzumā uzkrājas demences pacientu eritrocītos, un tiek izvirzīta hipotēze, ka astaksantīns var novērst to uzkrāšanos. Šajā pētījumā veica randomizētu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu pētījumu ar cilvēkiem, lai novērtētu efektivitāti, ko astaksantīns 12 nedēļu garumā ir devis kā uztura bagātinātājs, devās 6 vai 12 mg / dienā. Tika novērots gan astaksantīna, gan PLOOH līmenis eritrocītos cilvēkiem, kas vecāki par 30 gadiem. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām eritrocītu astaksantīna koncentrācija bija augstāka gan 6 mg, gan 12 mg astaksantīna grupā nekā placebo grupā. Turpretī eritrocītu PLOOH koncentrācija bija zemāka astaksantīna grupās nekā placebo grupā. Pēc intervences ar astaksantīnu plazmā tika konstatēts nedaudz zemāks PLOOH līmenis. Šie rezultāti liek domāt, ka astaksantīna lietošanas rezultātā tiek uzlabots eritrocītu antioksidanta statuss un pazemināts PLOOH līmenis, kas var veicināt demences simptomu mazināšanu (75).

Ubikvinols (Q10)

Mitohondrijos, enerģijas veidošanās procesā, elektronu un protonu pārnēsē Q10 ir svarīgs kofaktors. Koenzīms Q10 atrodas visās šūnās un membrānās, tas ir mitohondriju elpošanas ķēdes loceklis (76). Baktēriju elektronu transportā, reducētā Q10 forma – ubikvinols - darbojas kā antioksidants, īpaši membrānās, kur tas aizsargā mitohondrija DNS no bojājumiem. Koenzīma Q10 bioenerģētiskais efekts ir svarīgs tā pielietošanai klīniskajā praksē, īpaši šūnās ar augstām metaboliskām prasībām, kā sirds miocīti. Degeneratīvas slimības un novecošanās var izpausties kā pavājināta spēja uzturēt atbilstošu ubikvinola līmeni (77).

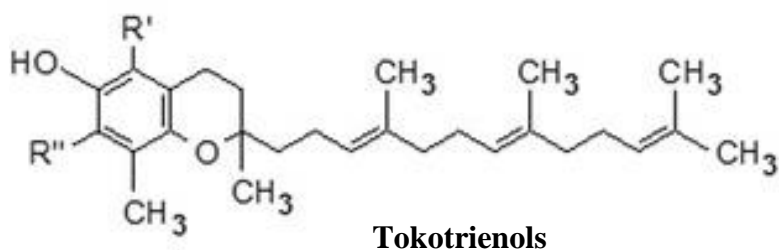


1.3. attēls. Ubikvinola struktūrformula (116)

Pētījumā uz pelēm, kam ir paātrināta novecošanās tika skatīts kā ubikvīnola lietošana uzturā palēnina ar vecumu saistīto oksidatīvo bojājumu uzkrāšanos. Galvenais atklājums ir tāds, ka ubikvīnols inducē metabolo ceļu, kas aktivizē *SIRT1*, *SIRT3* un peroksisomās ar proliferatoru aktivētu gamma koaktivatora 1 alfa receptoru, kā arī mitohondriālās funkcijas. Šī ceļa aktivizēšana kontrolē aknu un iekšējās auss oksidatīvos bojājumus, pastiprinot aktivitāti mitohondriālai antioksidantu aizsardzības sistēmai, kā rezultātā ievērojami aizkavējot novecošanos un ar vecumu saistītu dzirdes zudumu. Šie rezultāti liek domāt, ka farmaceutiskā terapija, kura tiek papildināta ar ubikvīnolu aktivējot sirtuīna ceļus, varētu novērst mitohondriju mazināšanos, kas saistīta ar novecošanos, un palēnināt ar vecumu saistītas slimības, palielinot izturību pret oksidatīvo stresu (78).

Tokotrienoli

E vitamīna saime sastāv no tokoferoliem un tokotrienoliem, kur katrā no šīm divām grupām ietilpst 4 dažādi homologi – alfa, beta, gamma, delta (α , β , γ un δ). Strukturāli tokoferoliem un tokotrienoliem ir identiska hromanola gredzens un tie atšķiras tikai ar hidrofobās tridecilgrupas piesātinājuma pakāpi. Tokotrienoliem ir nepiesātināta izoprenoīda sānu ķēde ar trim dubultsaitēm (skatīt 1.4. attēlu; (79)) (80).



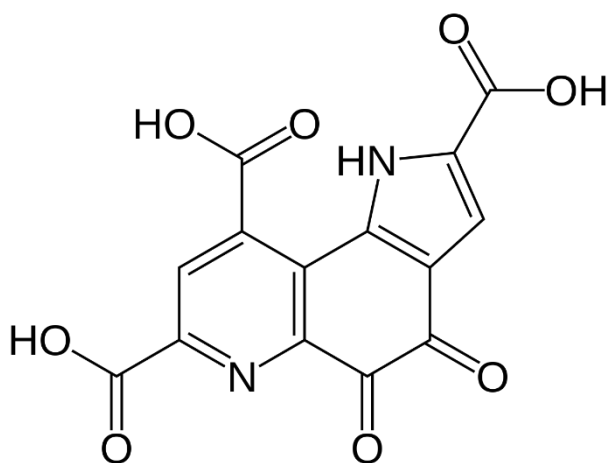
1.4. attēls. Tokotrienola struktūrformula (79)

Bagāts tokotrienolu avots ir palmu eļļa. Apmēram 75% no palmu eļļas E vitamīna veido tokotrienoli. Vēl viens tokotrienolu avots ir atrodams koši sarkanās *Bixa orellana* sēklās no Annato koka; šī augs dzimtene ir Dienvidamerika. Auga sēklas satur unikālu sastāvu - 90% δ -tokotrienolu un 10% γ -tokotrienolu, bez tokoferoliem. Interessants fakts, kas ir atklāts ir tas, ka tokotrienoliem var būt pat 40–60 reizes lielāka antioksidatīvā aktivitāte nekā tokoferoliem. Vairāki pētījumi arī liecina, ka tokotrienoliem piemīt spēcīgākas pretiekaisuma īpašības, nekā tokoferoliem. Jo īpaši ir pierādīts, ka tokotrienoli kavē ceļus, kas saistīti ar kodolfaktoru NF- κ B, signālu pārveidotājiem un aktivatoriem 3 un ciklooksigenāzi 2, kas ir kritiskais metabolais ceļš, kurš veicina patoloģiskas iekaisuma reakcijas (79).

Makpol *et.al.*, 2012 pētījumā, kur noteica γ -tokotrienola, kas ir E vitamīna homologs, molekulāro darbības mehānismu, tika pētīts, kā tas spēj novērst šūnu novecošanos cilvēka diploīdos fibroblastos, izmantojot ar novecošanos saistītu gēnu ekspresiju. Jaunu, pirms-novecojošu un novecojošu fibroblastu primārās kultūras šūnas inkubēja ar γ -tokotrienolu 24 stundas. *ELN*, *COL1A1*, *MMP1*, *CCND1*, *RBI* un *IL6* gēnu ekspresijas līmeņi tika noteikti, izmantojot kvantitatīvo reālā laika polimerāzes ķēdes reakciju. Šūnu cikla profili tika noteikti, izmantojot *FACSCalibur* plūsmas citometru (*FACSCalibur Flow Cytometer*). Iegūtie rezultāti pierādīja to, ka γ -tokotrienols aizkavēja šūnu novecošanos cilvēka diploīdos fibroblastos, par ko liecināja šūnu cikla profila modulācija un ar novecošanos saistīta gēna ekspresijas samazināšanās (81).

Pirokvinolīna hinons

Pirokvinolīna hinons (PQQ) ir dabisks antioksidants, kas atrodams augsnē. Atrodams arī mātes pienā, kas ir bagāts ar pirokvinolīna hinonu un tas ir būtisks zīdītāju attīstībai. PQQ ietekmē daudzus fizioloģiskos un bioķīmiskos procesus un ir atzīts par labvēlīgu augšanas un stresa tolerances noteikšanai gan baktērijās, gan augstākajos organismos (82).

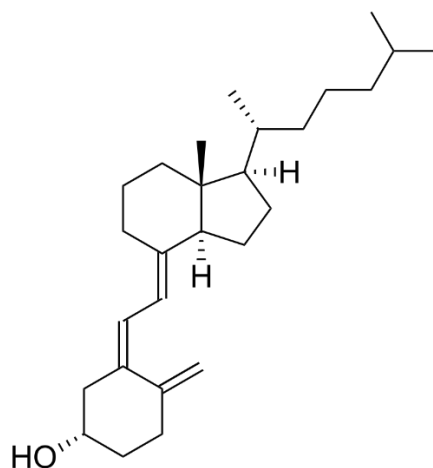


1.5.attēls. Pirokvinolīna hinona struktūrformula (117)

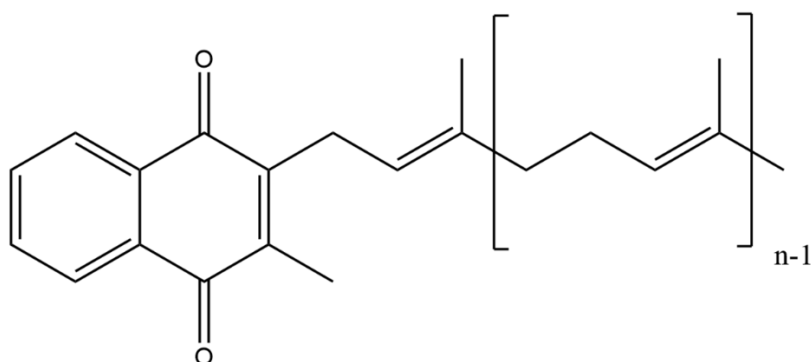
Pētījums, kas tika veikts uz pelēm atklāja to, ka PQQ var ietekmēt mediatoru veidošanos, kas ir iekaisumu veicinoši, ieskaitot citokīnus un prostaglandīnus, novecošanās procesa laikā. PQQ statistiski uzlaboja superoksīda dismutāzes SOD2 mRNS ekspresiju. PQQ uzlaboja atmiņas deficītu un D-galaktozes izraisīto neirotoksicitāti, saistoties ar pārmērīgu glutamāta daudzumu, kas nodrošina saikni starp glutamāta izraisītu neirotoksicitāti, iekaisumu un oksidatīvo stresu. Turklāt PQQ samazināja proteīnkināzes B ekspresiju, ko regulēja D-galaktoze, un saglabāja glikogēna sintāzes kināzes 3 beta aktivitāti, izraisot tau proteīna līmeņa pazemināšanos hipokampā, kas parāda to, ka PQQ ir noderīgs, lai novērstu kognitīvos traucējumus novecošanās procesā (83).

Vitamīni D₃ un K₂

D₃ (holekalciferols) un K₂ (menakvinons) vitamīni ir taukos šķīstoši vitamīni, un tiem ir galvenā loma kalcija metabolismā. D₃ vitamīns veicina no K₂ vitamīna atkarīgo olbaltumvielu ražošanu, kuru pareizai darbībai nepieciešams K₂ vitamīns karboksilēšanai. D₃ un K₂ vitamīnam piemīt sinerģiska mijiedarbība kaulu, sirds un asinsvadu veselībā (84).



1.6. attēls. Holekalciferola struktūrformula (118)



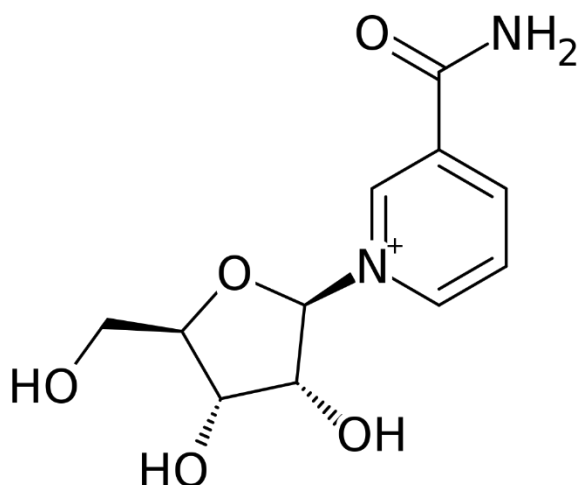
1.7. attēls. Menakvinona struktūrformula (119)

Kā zināms D₃ un K₂ vitamīniem ir izteiktas osteoinduktīvās, pretiekaisuma un antioksidanta īpašības, līdz ar to tiek ierosināts, ka tie varētu mazināt hidroksilapatītu balstītu kompozītmateriālu nelabvēlīgo iedarbību. Ambrożewicz et al. zinātnieku grupas mērķis bija izpētīt D₃, K₁ (filohinons) un K₂ homologu – menakvinons-4 (MK-4) un menakvinons-7 (MK-7), vitamīnu ietekmi uz cilvēka osteoblastiem red-oks metabolismā (lietojot gan atsevišķi, gan kombinācijā). Osteoblastu biotehnoloģiskās iegūšanas, uz hidroksilapatītu bāzes izgatavotu kompozītmateriālu, klātbūtnē izraisīja oksidatīvo stresu, kas izpaužas kā palielināta reaktīvo skābekļa sugu veidošanās, kā arī glutaciona līmeņa un glutaciona peroksidāzes aktivitātes samazināšanās. Šāda red-oks nelīdzsvarotība noved pie lipīdu peroksidācijas, kas izpaužas kā 4-hidroksinonenāla līmeņa paaugstināšanās, kas, kā zināms, ietekmē kaulu šūnu augšanu. Tika

pierādīts, ka D₃, K₁ un K₂ homologu - MK-4 un MK-7 vitamīni palīdz uzturēt red-oks līdzsvaru un novērš lipīdu peroksidāciju tādos osteoblastos, kas audzēti uz kompozītmateriālu bāzes, kuru pamatā ir hidroksilapatīti. Turklāt vitamīni veicināja osteoblastu augšanu, kas izpaužas kā palielināta DNS biosintēze. Tāpēc tiek ierosināts, ka D₃ un K vitamīnu lietošana var aizsargāt red-oks līdzsvaru un atbalstīt osteoblastu augšanu, kurus ietekmē hidroksilapatītu bāzes kompozītmateriāli (85).

Nikotīnamīda (NAD) ribozīds

Nikotīnamīda adenīna dinukleotīds (NAD), šūnas udeņraža nesējs red-oks enzīmiem, ir labi pazīstams ar savu lomu red-oks reakcijās. Pavisam nesen tā ir raksturota kā signālmolekula. Modulējot NAD + uztverošos enzīmus, tas kontrolē simtiem svarīgu procesu, sākot no enerģijas metabolisma līdz šūnu izdzīvošanai. NAD + līmenis nepārtraukti samazinās ar vecumu, kā rezultātā mainās vielmaiņa un palielinās uzņēmība pret slimībām. NAD + līmeņa atjaunošana var uzlabot veselību un pagarināt mūžu, kas pētniekiem ir liels iemesls meklēt drošas un efektīvas NAD stimulējošas molekulas. Šādas molekulas spētu palielināt organisma izturību ne tikai pret vienu slimību, bet arī pret daudzām, tādējādi pagarinot veselīga cilvēka mūžu (86).



1.8.attēls. Nikotīnamīda ribozīda struktūrformula (120)

Tā, piemēram, Airhart et al. grupa klīniskā pētījumā noteica perorālā NR (Nikotīnamīda ribozīda) farmakokinētiku un NR ietekmi uz asins NAD + līmeni. NAD + prekursors, nikotīnamīda mononukleotīds, uzlaboja sirds darbību, bet cits NAD + prekursors, nikotīnamīda ribozīds, uzlaboja mitohondriju funkciju muskuļos un aknās. Lai pārbaudītu vai teorija ir pareiza tika veikts randomizēts, atklāts farmakokinētisks pētījums ar 8 veseliem brīvprātīgajiem. 1. un 2. dienā iekšķīgi lietoja 250 mg NR. 7. un 8. dienā devu palielināja līdz maksimālajai devai 1000 mg, ko lietoja divreiz dienā. 9. dienas rītā tika ievākti asins paraugi. Tika analizēts NR līmenis asinīs, NAD + līmenis un veikta klīniskā asins aina. Gan NR, gan

NAD + līmenis asinīs bija būtiski audzis. Tā kā NR palielina cirkulējošo NAD + līmeni cilvēku asinīs, NR var būt terapijas potenciāls pacientiem ar mitohondriju disfunkciju ģenētisku un / vai iegūto slimību dēļ (87).

1.7. Cilvēka asins bioķīmijas rādītāji, kas svarīgi geriatrijā

Biomarķierus arvien vairāk izmanto, lai izprastu cilvēku fizioloģiskos procesus, kas mainās ar vecumu, slimības, kuru rašanās var būt saistīta ar vecumu, un pašu novecošanās procesu.

Sadalot biomarķierus, kas saistīti ar novecošanos, pa kategorijām, uzskaitīšu tos, kurus visbiežāk piemin novecošanās pētījumos:

1.1. tabula.

Kardiovaskulārās sistēmas, novecošanās biomarķieri (88)

Kardiovaskulārās sistēmas biomarķieri	Biomarķiera nozīme
Sistoliskais asinsspiediens	Sirds un asinsvadu aktivitātes indekss: maksimālais spiediens artērijā, kad sirds sūknē asinis cauri visam ķermenim
Diastoliskais asins spiediens	Sirds un asinsvadu aktivitātes indekss: zemākais spiediens artērijā, kad sirds atpūšas
Asinsspiediena amplitūda jeb pulsa spiediens	Paaugstinātas artēriju elastības indikators
Pulss miera stāvoklī	Sirds darbības indikators un vispārējās fiziskās sagatavotības rādītājs

Kardiovaskulārās sistēmas biomarķieri	Biomarķiera nozīme
Homocisteīna līmenis	Aminoskābe, kurai ir loma lipīdu metabolismā; folijskābe un B vitamīns sadalās homocisteīnā

1.2. tabula.

Metabolisma procesu, novecošanās biomarķieri (88)

Metabolisma procesu biomarķieri	Biomarķiera nozīme
Holesterīna līmenis	Palīdz žults skābju un steroīdu hormonu sintēzē
Zema blīvuma lipoproteīni	Transportē holesterīnu no aknām, lai to iekļautu šūnu membrānas audos
Ļoti zema blīvuma lipoproteīni	Transportē endogēnos triglicerīdus, fosfolipīdus, holesterīnu un holesterīna esterus
Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns	Aizsargājošais holesterīns
Triglicerīdi	Tauki, kas tiek uzglabāti enerģijas izmantošanai
Glikozes līmenis tukšā dūšā	Cukura daudzums asinīs; diabēta indikators
Glikētais hemoglobīns	Hemoglobīnam piesaistītā cukura daudzums eritrocītos
Ķermeņa masas indekss	Indikators līdzsvaram starp enerģijas uzņemšanu un enerģijas patēriņu
Vidukļa un gurnu attiecība	Vēdera aptaukošanās indikators
Leptīns	Olbaltumvielu hormons, kas regulē pārtikas uzņemšanu un enerģijas patēriņu
Adiponektīns	Tauku saturošs, specifisks plazmas proteīns, mērs jutībai pret insulīnu

Glikēto hemoglobīnu (HbA1c) var izmantot kā diabēta skrīninga alternatīvu mēru glikozes līmeņa noteikšanai tukšā dūšā. Glikozilēto šūnu procentuālais vecums palielinās,

palielinoties glikozes daudzumam asinīs, un tas nodrošina cukura daudzuma rādītāju, kas ir piesaistīts hemoglobīnam sarkanajās asinīs šūnās. Tā kā sarkanās asinīs šūnas asinsritē dzīvo apmēram 4 mēnešus, HbA1c tests parāda vidējo cukura līmeni asinīs pēdējiem 2–3 mēnešiem, kā arī tas ir glikozes metabolisma rādītājs tam laika periodam. Daži pētījumi parāda ar vecumu saistītu HbA1c līmeņa palielināšanos, savukārt citi parāda nelielu vai vispār nenozīmīgu HbA1c līmeņa pieaugumu (89).

1.3. tabula.

Iekaisuma, imunitātes un infekcijas, novecošanās biomarkēri (88)

Iekaisuma, imunitātes un infekcijas biomarkēri	Biomarkēra nozīme
C reaktīvais olbaltums	Akūtas fāzes olbaltumvielas, kas norāda uz iekaisuma līmeni asinīs
Interleikīns-6	Imūnās sistēmas regulators (citokīns), kas reaģē uz akūtu slimību vai ievainojumu
Fibrinogēns	Aknu ražota olbaltumviela, kas palīdz veidot asins recekļus, lai apturētu asiņošanu
Albumīns	Olbaltumviela, kas transportē mazas molekulas asinīs un uztur onkotisko spiedienu
Audzēja nekrozes faktors-alfa	Iekaisumu veicinošs citokīns, kas stimulē imūno un asinsvadu reakcijas
Seruma amiloīds A	Akūtas fāzes olbaltumvielas; galvenā funkcija ir saistīta ar holesterīna transportu un lipīdu metabolismu
Citomegalovīruss	Herpesvīrusa infekcijas izraisītājs, kas novājina imūnsistēmu
Epšteina-Barra vīruss	B limfotropais herpes vīruss; marķieris šūnu imunitātei
T šūnas	Baltās asinīs šūnas, kas aizsargā pret patogēniem un audzējiem

C-reaktīvais proteīns (CRP) ir akūtās fāzes atbildes olbaltumviela, ko ražo aknās, kas norāda uz vispārēju sistēmisku iekaisuma līmeni. CRP līmenis paaugstinās kā daļa no imūnās reakcijas atbilde uz infekciju un audu bojājumiem vai ievainojumiem, kā arī var būt paaugstināts hronisku slimību, piemēram, diabēta, astmas, reimatoīdā artrīta un sirds slimību klātbūtnes dēļ. Akūtas reakcijas atbildes rezultātā CRP līmenis var uzlekt tūkstoškārt augstāk, bet pēc tam, kad infekcija pāriet relatīvi ātrā laikā līmenis pazeminās. CRP līmenis ir saistīts arī ar hormonu līmeni, piemēram sievietēm ir paaugstināts CRP līmenis lietojot perorālos kontracepcijas līdzekļus, kā arī lietojot pēcmenopauzes hormonu aizstājterapiju (90–95).

Interleikīns-6 (IL-6) ir viena no imūnsistēmas regulatoru klasēm, ko sauc par citokīniem, kas kalpo dažādām imūnsistēmas funkcijām, reaģējot uz akūtu slimību vai ievainojumu. Kā iekaisumu veicinošs citokīns, IL-6 ir iesaistīts iekaisuma ceļu aktivizēšanā. IL-6 vienmēr atrodas organismā nelielos daudzumos (<1–2 µg / ml), un tā koncentrācija mainās diennakts laikā. IL-6 līmenis paaugstinās pieaugot vecumam un ir saistīts ar dažādiem hroniskiem stāvokļiem. IL-6 var būt daudzu novecošanās slimību veicinošs faktors. Ir arī citi iekaisuma citokīni, kas saistīti ar vecumu. Piemēram, IL-10 iekaisumu veicinošs citokīns, kas ir svarīgs pie iekaisuma un imunoloģiskajām reakcijas atbildēm. IL-1β galvenokārt stimulē T-palīgšūnas, kas izdala IL-2, citokīnu, kas atbalsta iekaisuma šūnu proliferāciju un ietekmē citu šūnu darbību, saistoties ar IL-1 receptoru antagonistu (IL-1ra). IL-18 ir cieši saistīts ar IL-1. Tas ierosina IFN-γ (gamma interferonu) ražoties T šūnās, naturālajās killer šūnās, gēnu ekspresijā un TNFα sintēzē (88).

Tumora nekrozes faktors- alfa (TNFα) ir nozīmīgs iekaisuma un imūnsistēmas darbībā. TNFα ekspresija korelē ar citu citokīnu ekspresiju, ieskaitot IL-6 un IL-1. Paaugstināta TNFα koncentrācija asins plazmā veciem cilvēkiem ir saistīta ar demenci un ir centrāli iesaistīta Alzheimerā patoģenēzē. Turklāt augsts TNFα līmenis ir saistīts ar aterosklerozi, aptaukošanos un diabētu, reimatoīdo artrītu un insultu (96–101).

1.4. tabula.

Centrālās nervu sistēmas novecošanās biomarķieri (88)

Centrālās nervu sistēmas biomarķieri	Biomarķiera nozīme
Beta amiloīds 42	Senilo pangu galvenā sastāvdaļa
Kopējais (t)- Tau proteīna līmenis	Galvenie proteīni, kas izraisa neurofibrilārus mezglus
Fosforilētu (p) -Tau proteīnu līmenis	Veidojas pirms neurofibrilājiem mezgliem

Centrālās nervu sistēmas biomarķieri	Biomarķiera nozīme
F2-izoprostāns	Šūnās uzkrāto prostaglandīnu izomērs; stabili, brīvo radikāļu katalizēti produkti, kas atspoguļo lipīdu peroksidāciju

1.5. tabula.

Hipotalāma – hipofīzes - virsnieru dziedzeru sistēmas un simpātiskās nervu sistēmas novecošanās biomarķieri (88)

Hipotalāma – hipofīzes - virsnieru dziedzeru sistēmas un simpātiskās nervu sistēmas biomarķieri	Biomarķiera nozīme
Kortizols	Steroīdu hormons, kas atspoguļo ķermeņa reakciju uz fizioloģisko stresu
Dehidroepiandrosterona sulfāts	Kortizola antagonists; vienmērīgi samazinās ar vecumu
Insulīnam līdzīgais augšanas faktors	Augšanas faktors, kas regulē šūnu augšanu un attīstību; Programmēto šūnu nāves inhibitors
Norepinefrīns	Indikators atbildei uz stresu
Epinefrīns	Stresa hormons, kas svarīgs ķermeņa metabolismam; gatavs ātrai, intensīvai stresa atbildei

Kortizols ir steroīdu hormons, ko ražo virsnieru dziedzeru garozā, kas izdalās kā reakcijas atbilde uz iekšējo vai ārējo stresu. Pastāvīgi augsta kortizola līmenis kā atbildes reakcija uz apkārtējās vides faktoru iedarbību, īpaši uz persistējošiem kairinājumiem ir organismam netipisks stāvoklis, kas var atspoguļot hronisku fizioloģisko stresu un var novest pie negatīva veselības iznākuma vecumdienās. Ir pierādīts, ka kortizola līmenis ir augstāks cilvēkiem, kuri cieš no hroniska stresa darba dēļ vai emocionālas slodzes dēļ. Paaugstināta kortizola iedarbības sekas uz veselību ietver paaugstinātu kardiovaskulāro risku, vājāku kognitīvo funkciju un paaugstinātu lūzumu risku (88).

Orgānu funkciju novecošanās biomarkieri (88)

Orgānu funkcijas biomarkieri	Biomarkiera nozīme
Kreatinīns	Klīniskajā praksē nieru funkcijas indekss
Cistaīns C	Nosaka glomerulu filtrācijas ātrumu
Maksimālā izelpas plūsma	Elpceļu obstrukcijas smaguma pakāpe
Elektrokardiogramma	Sirds elektrisko impulsu mērīšana

Oksidatīvā stresa, novecošanās biomarkieri (88)

Oksidatīvā stresa biomarkieri	Biomarkiera nozīme
Reaktīvās oksidatīvās sugas	Iesaistīts programmētajā šūnu nāvē un apoptozē, organisma aizsardzības un jonu transporta sistēmu mobilizācijā
Superoksīda dismutāze	Svarīga antioksidantu aizsardzība šūnās, kas pakļautas skābekļa iedarbībai

Glutacionam galvenā loma ir aizsargāt šūnas pret oksidatīvā stresa izraisītiem šūnu bojājumiem, kā arī pret ksenobiotiķu un zāļu metabolisma toksīniem. Samazināts glutaciona līmenis ir saistīts ar novecošanās kopīgajām iezīmēm, kā arī ar plašu patoloģisko stāvokļu klāstu, ieskaitot neirodeģeneratīvos traucējumus. Glutaciona samazināšanās un / vai izmaiņas metabolismā ir izšķirošas Parkinsona slimības sākumā (102).

2. Materiāli un metodes

Bakalaura darbs tika izstrādāts laika posmā no 2019. gada novembra līdz 2020. gada maijam Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Farmācijas bakalaura studiju programmā LU MF Farmakoloģijas katedrā (Jelgavas ielā 3, Rīgā).

2.1. Pētījuma ētika

Latvijas Universitātes kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta Zinātniskās izpētes Ētikas komisijai tika iesniegts pieteikums ar pieteikuma projekta nosaukumu “Novecošanās procesu regulācija ar fitofarmācijas bioaktīvajām vielām, kā arī jauno senolītisko produktu izstrāde un izpēte gerantoloģijā” atļaujas saņemšanai tā realizēšanai. Atļauja pētījuma veikšanai tika izsniegta 21.08.2019.

Šis pētījums tika realizēts ar Latvijas Universitātes Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta Zinātniskās izpētes Ētikas komisijas atļauju un vadīts atbilstoši visiem Latvijas Republikā pastāvošajiem datu aizsardzību regulējošiem normatīvajiem aktiem, līdz ar to visi pētījuma dalībnieku (Latvijas pansionātu iemītnieki) medicīniskie dati un izmeklējumu rezultāti, kas iegūti pētījuma laikā, tika apstrādāti un tālāk apkopoti bakalaura darbā bezpersoniskā veidā.

Dati apstrādāti pamatojoties uz Fizisko personu datu apstrādes likumu (Fizisko personu datu apstrādes likuma nr.: 2018/132.1, 2018).

2.2. Pacientu datu analīzes iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji pētījumā

Pētījumā tika iekļauti visi pansionātu iemītnieki, kuru veselības stāvoklis kopumā bija uzskatāms par labu un stabilu (netika izslēgti pacienti ar tādām hroniskām slimībām kā kardiovaskulārās) un kuriem uztura bagātinātāja produkts būtu droši lietojams (drošības izvērtējumu veica ārsti; tika analizētas arī pacientu anamnēzes). Pirms iekļaušanas pētījumā visiem pacientiem tika veikti arī kognitīvo spēju testi. Pētījuma gaitā pacientiem bija ļoti līdzīga

gan dzīves vide, gan ikdienas režīms un uzturs. Pētījuma laikā pacienti papildus nelietoja uztura bagātinātājus vai svaigas ogas (un to produktus).

2.3.Pētījuma dalībnieku iesaiste

Pētījumā kopumā tika uzrunāti ap 100 gerantoloģijas vecuma pacienti, kuri dzīvoja dažādos Latvijas reģionu un Rīgas pansionātos un no tiem 45 piekrita ņemt dalību. Intervences pētījums tika realizēts no 2019. gada oktobra līdz 2020. gada februārim. Šajā pētījumā izmantoti dati no 35 “Vecpiebalgas” pansionāta iemītniekiem, kuri piekrita piedalīties pētījumā un izpildīja visus tā nosacījumus (15 cilvēki kontroles grupa; 20 cilvēki produkta grupa).

Pētījumā piedalījās 9 sievietes un 11 vīrieši. No pētījuma brīvprātīgi izstājās 5 cilvēki, kuri pētījuma laikā saslima vai pārdomāja piedalīties personīgu iemeslu dēļ.

Rezultātā visus pētījuma nosacījumus izpildīja 77,8% (15 kontroles grupā + 20 produkta grupā) no pētījuma sākotnēji iesaistītajiem 45 dalībniekiem.

Visi pētījuma dalībnieki tika iepazīstināti ar pētījuma norisi un tā nepieciešamību. Pacienti, kuri piekrita piedalīties pētījumā, pirms tā uzsākšanas parakstīja piekrišanas veidlapu. Katram pētījuma dalībniekiem tika dota iespēja brīvi izvēlēties, kurā no divām pētījuma grupām (kontroles grupā vai produkta grupā) tie vēlētos iesaistīties.

Produkta grupas pētījuma dalībniekus pansionātā novēroja medicīniskais personāls (tika sekots līdz produktam lietošanas regularitātei un pacientu pašsajūtai).

2.4.Eksperimenta dizains

Pētījuma eksperimentālā grupa 4 nedēļas uzņēma Francijas pārtikas uzraudzības dienestā reģistrētu produktu “Pine needle green complex” (pa 2 kapsulām dienā; viena kapsula satur 300mg) per os mīkstā želatīna kapsulās. Pētījuma dalībnieku kontroles grupa nelietoja neko, izņemot atsevišķus ārsta nozīmētus medikamentus. Visiem pētījuma dalībniekiem pirms un pēc eksperimenta (1-2 dienas pirms/pēc produkta lietošanas uzsākšanas/beigšanas) tika veiktas pilnas asins ainas un asins bioķīmijas analīzes sertificētā laboratorijā.

Tika apkopotas atsevišķi divas pētījuma grupas (kontroles un produkta grupa) pirms pētījuma datu starpība ar pēc pētījuma iegūtajiem rezultātiem, kuri analizēti ar *Unpaired test*,

ANOVA un rezultāti izteikti +/- S.E.M. * $p < 0.05$ vs. kontroles grupa. Asins bioķīmiskā analīze ietvēra 52 marķieru izvērtējumu.

2.5. Asins bioķīmiskā analīze

Katram pētījuma dalībniekam pansionātā tika nodrošināta asins paraugu ņemšana pirms un pēc produkta lietošanas. Tālāk asins paraugi tika nogādāti uz testēšanas laboratoriju.

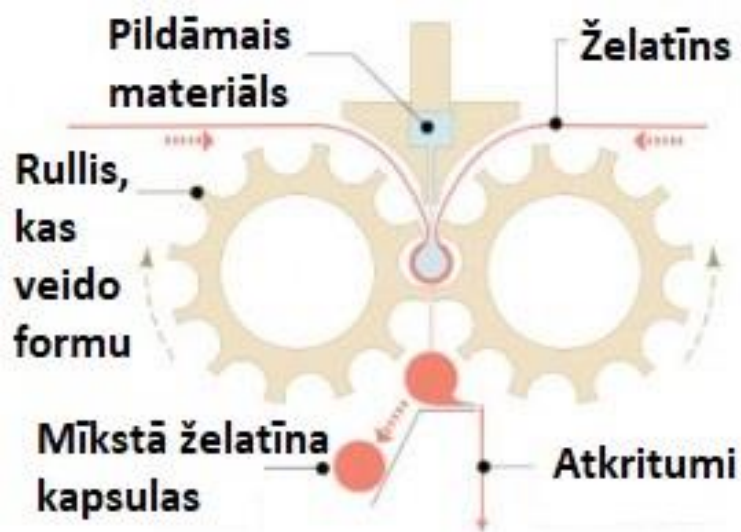
Asins bioķīmiskā analīze ietvēra šādus marķierus: CRO (C- reaktīvais olbaltums), ALAT, albumīns, APO A1, APO B, APOB/APOA1 indekss, bazofīlie%, bazofīlie abs., BNP, DHEA-SO4, DPD, EGĀ, eozinofīlie %, eozinofīlie abs., eritrocīti, GGT, glikētais hemoglobīns, glutaciona peroksidāze, hemoglobīns, ABL holesterīns, Ne-ABL holesterīns, ZBL holesterīns, kopējais holesterīns, IL-6, KFK, kopējais olbaltums, kopējie antioksidanti, kortizols, kreatinīns, glomerulu filtrācijas ātrums, LDH, hematokrīts, leukocīti, limfocīti %, limfocīti abs., MCH-vidējā Hb., MCHC-vid. Hb konc. Er., MCV- vid. Er., monocīti %, monocīti abs., neitrofilie %, neitrofilie abs., osteokalcīns, kopējais P1NP, RDW-Er. sadalījums, TNF, trombocīti, triglicerīdi, TSH, urea, urīnskābe, 25-OH-vitamīns D (D3+D2).

2.6. Mīksto želatīna kapsulu apraksts

Želatīnu izmanto dažādu produktu izgatavošanai, kuriem ir atšķirīga šķīdība ūdenī. Galvenais iemesls zemiem želatīna izšķīdināšanas ātrumiem ir tā tendence veidot krusteniskās saites denaturētajās kolagēna ķēdēs īpašos apstākļos, kas stabilizē gēla tīklu un novērš izšķīšanu. Tā kā tas tiek iegūts no dzīvnieku audiem, želatīns var saturēt molekulas, kas nav kolagēns (cukuri, lipīdi un citi proteīni), kas reaģējot ar kolagēna ķēdēm, veido kovalentās saites. Želatīna ražošanas procesā olbaltumvielas no ādas un kaula tiek ekstrahētas ar skābju vai sārmu vannām un termisko apstrādi. Pēc tam tiek veikta termiska apstrāde, lai atdalītu olbaltumvielu no neapstrādātajām izejvielām. Atkarībā no ražošanas procesa ekstraktu pēc tam dejonizē, sterilizē un žāvē. Iegūto žāvēto vielu sauc par želatīnu (103).

Mīkstas želatīna kapsulas ir hermētiski noslēgtas viengabalainas kapsulas, kas satur šķidrumu vai pusšķidru pildījumu. Līdzīgi kā ar šķidrumu pildītas cietās kapsulas, kaut arī aktīvās vielas ir šķidrā formā, tās ir ievietotas cietā stāvoklī. Mīkstās želatīna kapsulas piedāvā

vairākas priekšrocības, tai skaitā uzlabotu biopieejamību, jo vielas ir pasniegtas izšķīdinātā veidā, kā arī uzlabotu produkta stabilitāti. Mīksto želatīna kapsulu priekšrocības ir tādas, ka tās ir viegli piemērot patērētāju vēlmēm attiecībā uz rīšanas vieglumu, ērtībām un garšu, kas var uzlabot šo preparātu lietošanas līdzestību, kā arī var piedāvāt krāsu, formu un izmēru maiņu. Mīkstās želejas var tikt pārklātas ar materiālu (zarnu trakts), kas pirms aktīvo vielu izdalīšanas ļauj caur kuņģi nokļūt tievajā zarnā, lai palēninātu aktīvo vielu atbrīvošanos (104). Mīkstā želatīna kapsulu ražošanā parasti tiek izmantoti plastifikatori, it īpaši relatīvi negaistoši plastifikatori, kas ir organiskas vielas, galvenokārt šķidrums. Šie plastifikatori samazina mijiedarbību starp olbaltumvielu molekulām un ļauj želatīnam saglabāt mitrumu. Parasti lieto glicerīnu un sorbītu, bet sorbītu uzglabājot zemā mitrumā, temperatūrā tas kristalizējas. Tādējādi glicerīns tiek sajaukts ar sorbītu. Var izmantot arī polietilēnglikolus (105). Plastifikatori tiek pievienoti, jo savienojumiem, kuriem ir zema ūdens bioloģiskā pieejamība, ir tendence izgulsnēties, kad tiem pievieno nelielu daudzumu ūdens, tādējādi ietekmējot tā resorbciju (106).



2.1. attēls. Mīksto želatīna kapsulu pagatavošanas shēma (121)

Bakalaura darba pētījuma ietvaros mīkstās želatīna kapsulas ar augu ekstraktvielām tika saņemtas jau gatavas no SIA "Silv EXPO" (Rīga, Alberta iela 12-2).

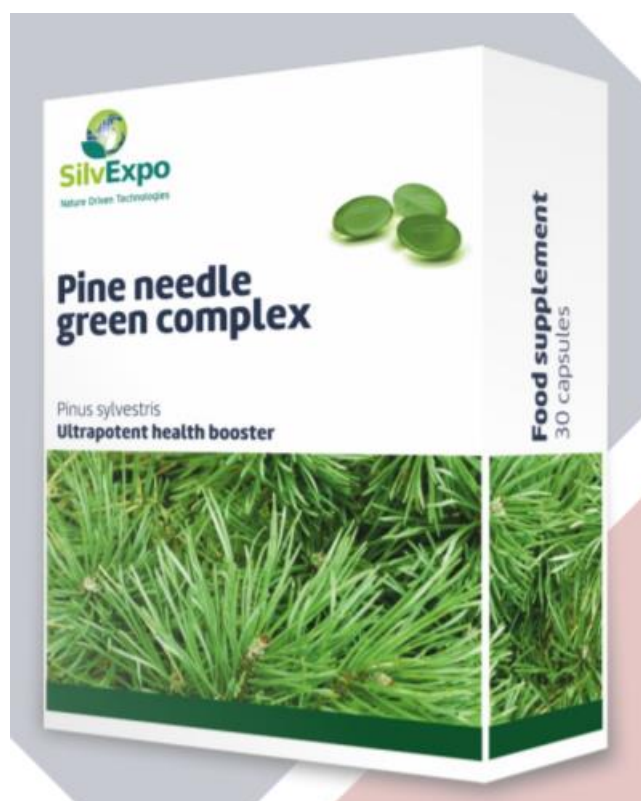
2.7. Izmantoto augu ekstraktu saraksts un devas

Pētījumā izmantots komerciāli ražots produkts, kurā izmantoti standartizēti ekstrakti sekojošos daudzumos:

2.1. tabula.

Komerčiāli ražotā produkta sastāvs

Priežu skuju komplekss	300 mg
Ubikvinols	60 mg
Vitamīns K2	45 mcg
Vitamīns D3	800 IU
Nikotīnamīda ribozīds	75 mg
Tokotrienolu komplekss	25 mg
Pirokvinolīna hinons	10 mg
Asaksantīns	40 mg
Meža melleņu ekstrakts	100 mg



2.2. attēls. Pētījumā izmantotais komerciāli ražotais produkts “Pine needle green complex”

Produkta nosaukums: Pine Needle Green Complex

Francijā reģistrēts uztura bagātinātājs

Ražotājs: SIA “Silv EXPO”

2.8. Izsmidzināšanas, kaltēšanas, dzesēšanas metodes apraksts

Izsmidzināšanas, kaltēšanas metode ir balstīta uz emulsijas vai šķīduma sadalīšanu mazos pilieniņos, kur mazās pilītes nonāk karstā gaisā, ļaujot mikrodaļiņām veidoties caur termodinamiskajiem likumiem, kas dabā nav iespējamas. Mikrodaļiņas parasti savāc ciklonā, un gaiss iziet no sistēmas ar zemāku temperatūru un augstāku mitruma līmeni (107).

Izsmidzināšanas, dzesēšanas metode ir balstīta uz to, ka slēgtā kamerā, no aktīvās vielas un izkausēta lipīdu matricas materiāla maisījuma, tiek iegūti ļoti smalki pilieniņi. Šajā kamerā pilieniem sastopoties ar aukstu gaisu tie sacietē, veidojot cietas mikrodaļiņas, kas aiztur bioaktīvo materiālu. Izsmidzināšanas un atdzesēšanas metode parasti ietver pārtikā izmantojamus lipīdus, kuriem piemīt visdažādākās kušanas temperatūras, kurus var izmantot kā materiālus, ko var iekapsulēt mikrokapsulās, kopā ar aktīvajām vielām, kuras pārsvarā ir hidrofilas vielas. Piemēram, D3 vitamīns tika mikrokapsulēts augu taukos, izmantojot izsmidzināšanas un atdzesēšanas metodi. Salīdzinot ar nekapsulētu D3 vitamīnu, tā stabilitāte tika palielināta pēc 65 dienu ilgas uzglabāšanas 25 C temperatūrā (107,108).

3. Rezultāti un diskusija

3.1. Pēc intervences statistiski nozīmīgi neizmainīti bioķīmiskie asins marķieri

Latvijas pansionātā "Vecpiebalga" no 2019. – 2020. gadam testēti 35 pacienti, 19 sievietes un 16 vīrieši, ar vidējo vecumu 77 gadi. Visiem noteikti sekojoši marķieri pirms un pēc intervences (produkta lietošanas). Kontroles grupa nelietoja nekādus uztura bagātinātājus. Visiem pacientiem bija līdzīgs dzīvesveids diēta un dzīves apstākļi. Tabulā apkopoti analizētie marķieri, kuros nenovērojām statistiski ticamu asins bioķīmijas rādītāju līmeņa izmaiņas pētījuma gaitā.

3.1. tabula.

Kontroles grupas (n=15) un Produkta grupas (n=20) vidējie izmaiņu rezultāti

Aknu metabolisma fermentu biomarķieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
Albumīns, g/l	K	1,11	p<0,5216
	P	-0,2	
Kreatinkināze, U/L	K	0,13	p<0,7854
	P	-0,75	
Gamma-glutamilttransferāzes ferments, U/L	K	1,53	p<0,2546
	P	20,75	
Laktātdehidrogenāze, U/L	K	-43,07	p<0,1081
	P	14,75	

Lipīdu biomarkieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
Apolipoproteīns A1, mg/dL	K	19,70	p<0,6577
	P	24,37	
Apolipoproteīns B, mg/dL	K	0,49	p<0,9166
	P	-0,22	
APOB/APOA1 indekss	K	0,02	p<0,334
	P	-0,05	
Augsta blīvuma holesterīns, mmol/L	K	-0,06	p<0,5683
	P	-0,01	
Ne- augsta blīvuma holesterīns, mmol/L	K	0,17	p< 0,6034
	P	-0,01	
Kopējais holesterīns, mmol/L	K	-0,13	p<0,1619
	P	-0,86	
Hematoloģiskie biomarkieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
Eritrocīti, 10x12/L	K	0,26	p<0,1854
	P	-0,1	
Eritrocītu grimšanas ātrums, mm/h	K	-6,6	p< 0,1627
	P	0,1	
Trombocīti, 10x9/L	K	-23,27	p< 0,2741
	P	25,3	
Hemoglobīns, g/L	K	17,93	p<0,3512
	P	30,25	
Hematokrīts, %	K	-1,6	p<0,2343
	P	0,3	

Hematoloģiskie biomarkieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
Vidējais hemoglobīna saturs eritrocītā, pg	K	-0,33	p<0,7443
	P	-0,7	
Vidējā hemoglobīna koncentrācija eritrocītā, g/L	K	-4,93	p<0,9368
	P	-4,25	
Vidējais eritrocītu tilpums, fL	K	-1,73	p<0,7552
	P	-0,85	
Eritrocītu lieluma izkliedes rādītājs, %	K	-0,07	p< 0,4945
	P	0,34	
Iekaisuma biomarkieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
Leikocīti, 10x9/L	K	-1,02	p<0,2576
	P	0,06	
Neitrofīlie, %	K	4,23	p<0,1698
	P	-0,87	
Neitrofīlie abs., 10x9/L	K	0,14	p<0,9624
	P	0,1	
Limfocīti, %	K	2,09	p<0,6362
	P	3,74	
Limfocīti abs., 10x9/L	K	-0,02	p<0,5192
	P	-0,1	
Bazofīlie, %	K	-0,25	p<0,7689
	P	-0,17	
Bazofīlie abs., 10x9/L	K	-0,06	p<0,8946
	P	-0,04	

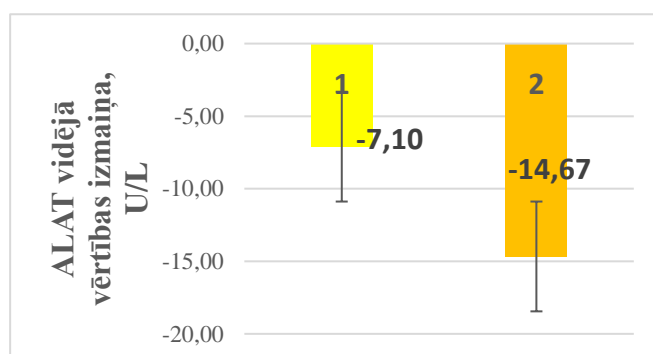
Iekaisuma biomarķieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
Eozinofilie, %	K	-0,07	p<0,8545
	P	0,07	
Eozinofilie abs., 10x9/L	K	-0,04	p<0,4664
	P	0,01	
Tumora nekrozes faktors – alfa, pg/mL	K	-2,6	p<0,6802
	P	-3	
Kardio biomarķieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
B tipa nātrijurētiskais peptīds, pg/mL	K	-62,45	p<0,2649
	P	-34,31	
Augsti jutīgs CRO, mg/L	K	-1,53	p<0,6964
	P	-1,83	
Nieru biomarķieri			
Bioķīmiskais asins marķieris, mērvienība	Grupa	Vidējo vērtību izmaiņa	<i>T test</i>
Kreatinīns, μmol/L	K	-3,87	p< 0,0925
	P	5,5	
Urea, mmol/L	K	0,07	p< 0,8795
	P	-0,1	

3.2. Statistiski nozīmīgi izmainīti bioķīmiskie asins marķieri

3.2. tabula.

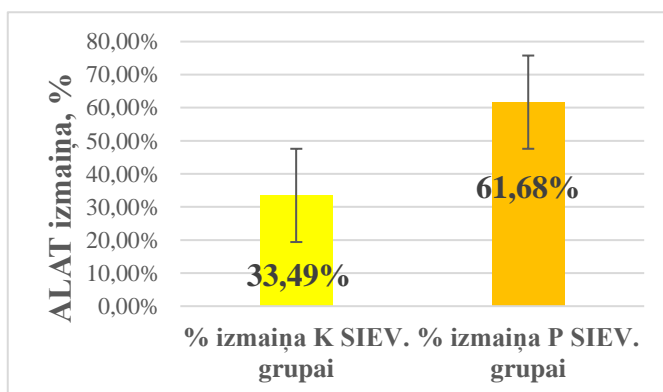
Alaninaminotransferāzes (ALAT) vidējie izmaiņu rezultāti kontroles (K) grupai (n=15) un produkta (P) grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	ALAT, U/L			
	0<31		0<41	
Norma	K		P	
Grupa	K		P	
Dzimums	S	V	S	V
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	21,20	25,60	23,78	26,64
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	14,10	14,80	9,11	13,09
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	-7,10	-10,80	-14,67	-13,55
SEM (starpībām)	3,540	4,423	3,540	4,423
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0474	p<0,5448	p<0,0474	p<0,5448

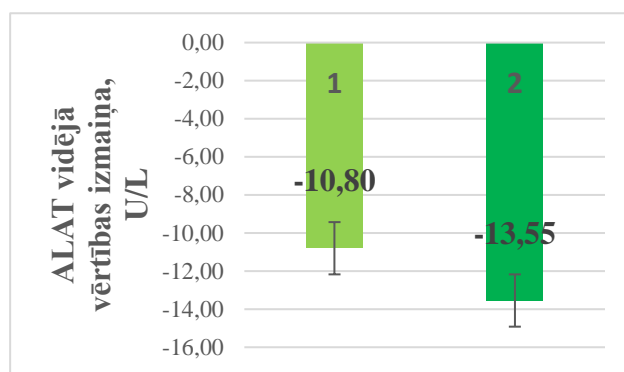


3.1. attēls. ALAT vidējā vērtības izmaiņa sievietēm, 1=K grupa (n=10); 2=P grupa (n=9),

U/L

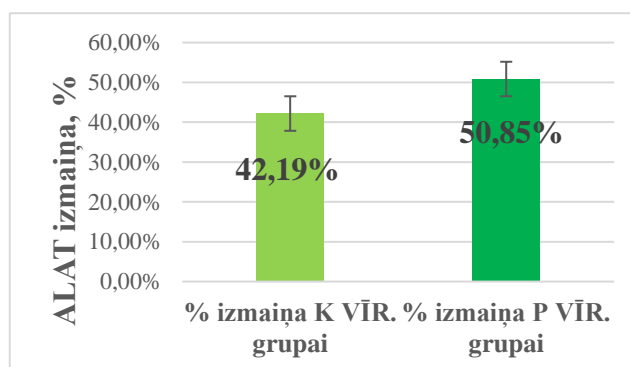


3.2. attēls. ALAT vidējā izmaiņa sievietēm, K grupa (n=10); P grupa (n=9), %



3.3. attēls. ALAT vidējā vērtības izmaiņa vīriešiem, 1=K grupa (n=5); 2=P grupa (n=11),

U/L



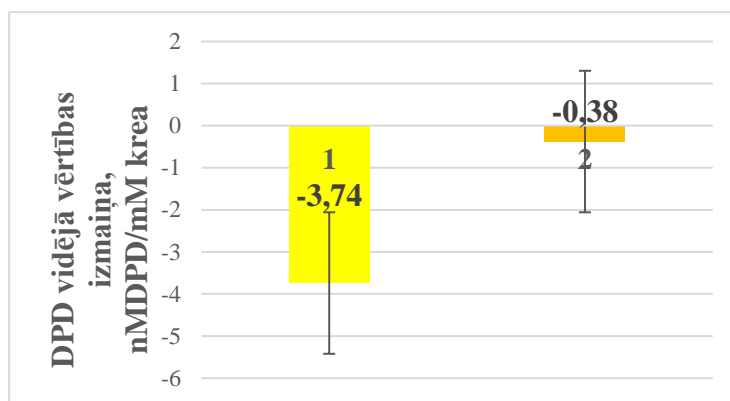
3.4. attēls. ALAT vidējā izmaiņa vīriešiem, K grupa (n=5); P grupa (n=11), %

Analizējot šo asins bioķīmisko marķieri, sievietēm K un P grupā tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir lielāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts. P grupā vienai no deviņām dalībniecēm rādītājs bija virs normas 36 U/L (norma: <31 U/L), bet pēc produkta lietošanas ALAT biomarķieris ir atgriezies normas robežās; pārējām dalībniecēm visi rādītāji pirms intervences un pēc ir normas robežās. Procentuāli ALAT marķieris K grupai samazinājās par 33,49% un P grupai par 61,68%, kas parāda, ka P grupas rezultāti ir ievērojami samazinājušies gandrīz uz pusi vairāk, kā K grupas rezultāti (3.2. attēls).

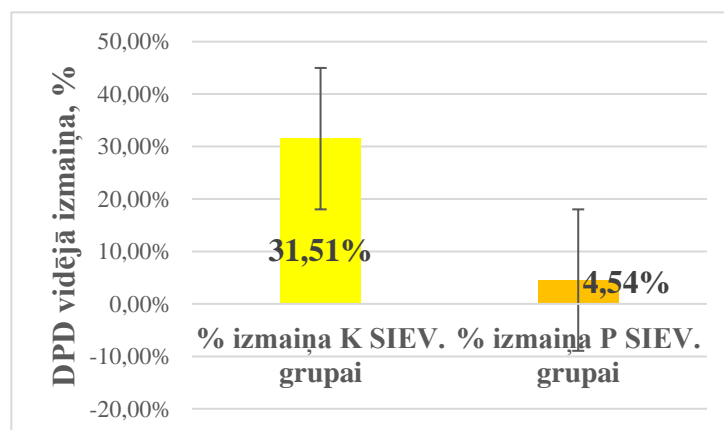
Pretēji sievietēm, vīriešiem K un P grupā ieguva statistiski nenozīmīgu izmainītu rezultātu, kas nozīmē ka ALAT biomarķieris vīriešiem nav statistiski ticami izmainījies. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir lielāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts. Abās grupās visi rādītāji pirms un pēc intervences ir normas robežās (norma <41 U/L). Procentuāli ALAT marķieris K grupai samazinājās par 42,19% un P grupai par 50,85%, kas parāda, ka P grupas rezultāti ir samazinājušies vairāk nekā K grupas rezultāti (3.4. attēls).

Deoksipiridolīna (DPD) vidējie izmaiņu rezultāti kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

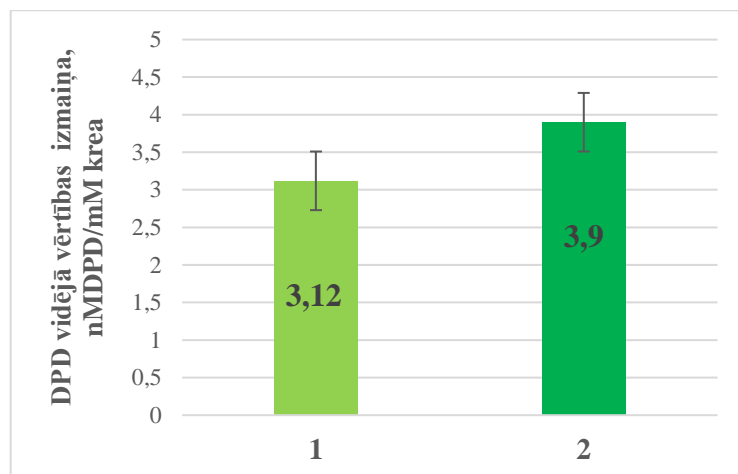
Markieris, mērvienība	DPD, nMDPD/mM krea			
	3-7,4		2,3-5,4	
Norma				
Grupa	K		P	
Dzimums	S	V	S	V
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	11,87	8,62	8,32	7,45
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	8,13	11,74	7,94	11,35
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	-3,74	3,12	-0,38	3,9
SEM (starpībām)	2,13	1,69	2,13	1,69
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,157			



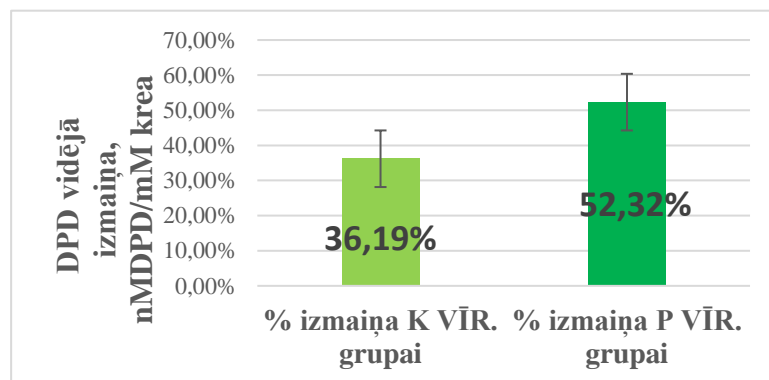
3.5. attēls. DPD vidējā vērtības izmaiņa sievietēm 1=K grupa (n=10); 2=P grupa, (n=9), nMDPD/mM krea



3.6. attēls. DPD vidējā izmaiņa sievietēm K grupa (n=10) un P grupa (n=9), %



3.7. attēls. DPD vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa, vīrieši (n=5); 2=P grupa, vīrieši (n=11), nMDPD/mM krea



3.8. attēls. DPD vidējā izmaiņa vīriešiem K grupa, vīrieši (n=5); P grupa, vīrieši (n=11), %

Tā kā K un P grupu sadalījums pēc DPD marķiera nav homogēns, tad šī parametra analīzei tika izmantot ANOVA tests, nevis T-tests.

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: DPD izmaiņa

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	348,191 ^a	3	116,064	7,138	,001	,409	21,415	,967
Intercept	16,778	1	16,778	1,032	,318	,032	1,032	,166
Grupa	34,178	1	34,178	2,102	,157	,064	2,102	,290
Dzimums	247,102	1	247,102	15,197	,000	,329	15,197	,965
Grupa * Dzimums	13,282	1	13,282	,817	,373	,026	,817	,141
Error	504,048	31	16,260					
Total	861,190	35						
Corrected Total	852,239	34						

a. R Squared = ,409 (Adjusted R Squared = ,351)

b. Computed using alpha = .05

3.9. attēls. ANOVA tests DPD asins biomarķierim

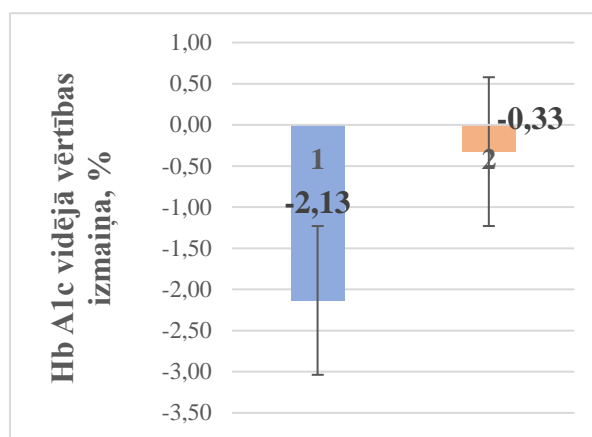
Apkopojot iegūtos datus no ANOVA testa, DPD vērtību izmaiņa “Grupās” p ir 0,157 jeb >0,05, tātad tas norāda, ka nav iegūta statistiski nozīmīga DPD izmaiņa pirms un pēc intervences K un P grupās, turpretī analizējot atšķirības starp dzimumiem (sievietes/vīrieši, p=0,000) ir statistiski ticama atšķirība, kas ir loģiski, jo DPD marķierim vīr/siev. atšķiras arī normas references vērtības (3.9. attēls).

Salīdzinot sieviešu grupu rezultātus ar vīriešu grupu rezultātiem, P grupas vīriešiem DPD biomarķiera vidējais rezultāts ir izmainījies vairāk kā sievietēm P grupā, un K grupā sieviešu vidējā procentuālā izmaiņa ir lielāka kā P grupā. K grupā visiem pieciem vīriešiem pirms intervences rādītāji ir ārpus normas robežām (norma: 2,3-5,4 nMDPD/mM krea), P grupā deviņiem no vienpadsmit dalībniekiem rādītāji ir augstāki par normu. K grupas sievietēm izmaiņas vidējais rezultāts ir lielāks kā P grupas sieviešu vidējais izmaiņu rezultāts, un tas varētu būt tāpēc, ka K grupā sākotnēji deviņām no desmit dalībniecēm rādītāji ir virs normas (norma: 3-7,4 nMDPD/mM krea), bet pēc intervences tikai sešām no desmit dalībniecēm DPD līmenis atgriezās normas robežās. Vienai dalībniecei no K grupas sievietēm DPD rādītājs pakāpās no 12,1 uz 15,14 nMDPD/mM krea. DPD līmeņa pieaugums urīnā ir arī četrām no deviņām P grupas sieviešu dalībniecēm. Procentuāli DPD marķieris K grupas sievietēm samazinājās par 31,51% un P grupas sievietēm par 4,54% (3.6. attēls).

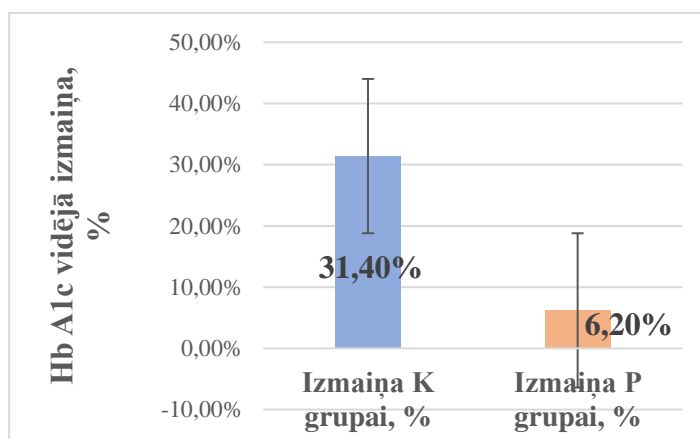
3.4. tabula.

Glikētā hemoglobīna (Hb A1c) vidējie izmaiņu rezultāti kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	Glikētais hemoglobīns, %	
Norma	Apmierinoša diabēta kompensācija 6.5 – 7.5	
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	6,79	5,25
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	4,66	4,92
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	-2,13	-0,33
SEM (starpībām)	0,2930	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0001	



3.10. attēls. Hb A1c vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15); P grupa (n=20), %

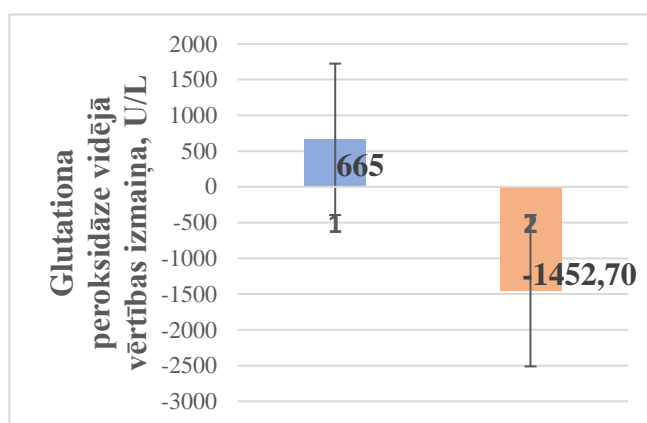


3.11. attēls. Hb A1c vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

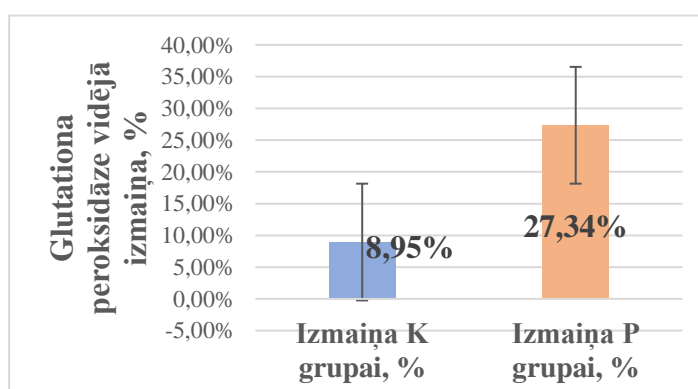
Analizējot šo asins bioķīmisko marķieri, tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Šim asins biomarķierim sievietēm un vīriešiem bija vienāda norma, tāpēc katra grupa netika analizēta pa dzimumiem, bet tika veikta analīze starp grupām K un P. Pēc datiem redzam, ka K grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir zemāks kā P grupas vidējais izmaiņas rezultāts, kas šajā gadījumā liecina par to, ka K grupas asins rezultāti pēc 4 nedēļu intervences ir zemāki, kā tie bijuši pirms intervences. Pirms intervences analīzēs K grupā no piecpadsmit dalībniekiem, deviņiem glikētais hemoglobīns bija apmierinošās robežās (norma: 6.5 – 7.5%), bet pēc 4 nedēļām visiem piecpadsmit K grupas dalībniekiem glikētā hemoglobīna līmenis bija <6,5, kas var norādīt uz pacientu pre-diabēta stāvokļa kompensāciju. Toties P grupai septiņiem no divdesmit dalībniekiem uzlabojās Hb A1c rādītājs, bet nevienam no dalībniekiem, ne pirms, ne pēc analīzēm Hb A1c līmenis nebija virs 6,5. Procentuāli Hb A1c marķieris izmainījies K grupai par 31,40% un P grupai par 6,20% (3.11. attēls).

Glutaciona peroksidāzes vidējie izmaiņu rezultāti, kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	Glutaciona peroksidāze, U/L	
Norma	4171-10881	
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	7429,67	5313,4
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	6764,67	6766,1
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	665	-1452,70
SEM (starpībām)	352,1	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0001	



3.12. attēls. Glutaciona peroksidāzes vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15) un P grupa (n=20), U/L



3.13. attēls. Glutaciona peroksidāzes vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

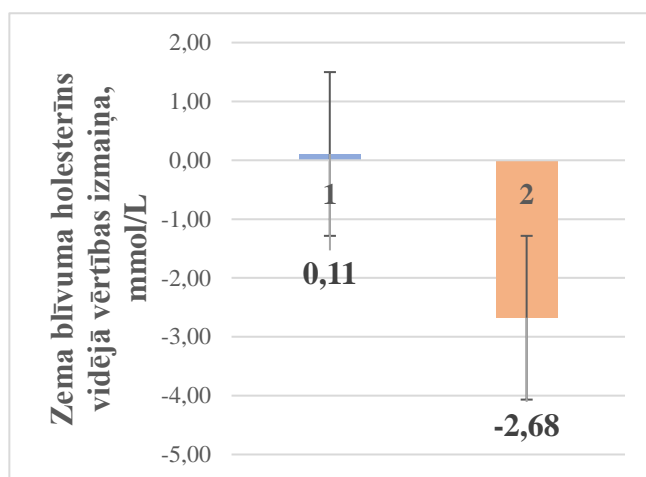
Analizējot šo asins bioķīmisko marķieri, tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Glutaciona peroksidāzei sievietēm un vīriešiem bija vienāda norma, tāpēc katra grupa netika sīkāk analizēta pa dzimumiem, bet tika veikta analīze par K un P grupām.

Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir augstāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts. K grupas dalībniekiem, kuriem asins ņemtas pirms intervences ir bijuši augstāki glutaciona peroksidāzes rādītāji, kā P grupai. Pieciem no piecpadsmit K grupas dalībniekiem glutaciona peroksidāzes līmenis ir paaugstinājies, bet neviens no rādītājiem gan pirms intervences, gan pēc intervences asins analīzēs nav ārpus normas robežām. Turpretī P grupā no divdesmit dalībniekiem tikai vienam dalībniekam ir paaugstinājies glutaciona līmenis, un arī nevienam no dalībniekiem rādītājs nav ārpus mērījuma normām, tāpēc P grupai ir lielāka izmaiņa, jo no zemākiem rādītājiem tie ievērojami kļuvuši augstāki. Procentuāli glutaciona peroksidāzes marķieris izmainījies K grupai par 8,95% un P grupai par 27,34% (3.13. attēls).

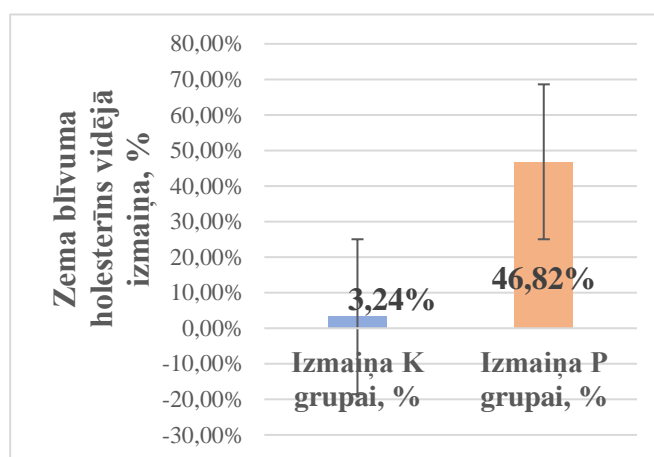
3.6. tabula.

Zema blīvuma holesterīna (ZBLH) vidējie izmaiņu rezultāti, kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	Zema blīvuma holesterīns, mmol/L	
	0<3.0	
Norma		
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	3,31	5,71
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	3,42	3,04
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	0,11	-2,68
SEM (starpībām)	0,4372	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0001	



3.14. attēls. Zema blīvuma holesterīna vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15) un P grupa (n=20), mmol/L



3.15. attēls. Zema blīvuma holesterīna vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

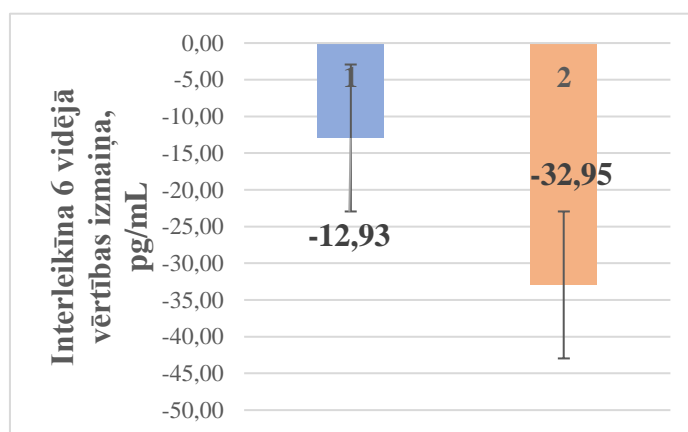
Analizējot ZBLH tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Šim asins biomarķierim sievietēm un vīriešiem bija vienāda norma. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir zemāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts. Tas tā varētu būt, jo P grupā analizēs pirms pētījuma visiem divdesmit dalībniekiem ZBLH bija krietni virs normas, robežās no 4 līdz 7 mmol/L, bet analizēs pēc 4 nedēļu produkta lietošanas četrpadsmit dalībniekiem ZBLH bija atgriezies normas robežās <3.0. K grupas dalībnieku asinīs pirms intervences ZBLH visiem bija normas robežās (no 2 līdz 5 mmol/L). Pēc intervences dalībniekiem, kuriem ir bijis augstāks rādītājs pirms intervences analizēs, rādītājs ir krities, bet tiem, kuriem ir bijis zemāks rādītājs, tas ir audzis, tomēr joprojām K grupas astoņiem no piecpadsmit dalībniekiem ZBLH līmenis ir ārpus normas robežām. P grupā no divdesmit dalībniekiem pēc 4 nedēļām tikai sešiem cilvēkiem ZBLH ir bijis ārpus normas robežām.

Procentuāli zema blīvuma holesterīns marķieris izmainījies K grupai par 3,24% un P grupai par 46,82% (3.15. attēls).

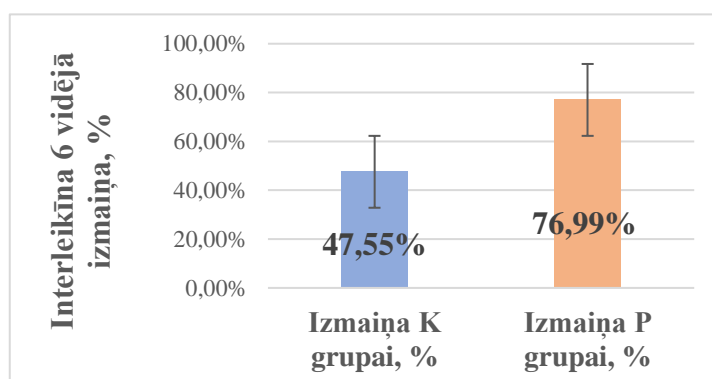
3.7. tabula.

Interleikīna 6 vidējie izmaiņu rezultāti, kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	Interleikīns 6, pg/mL	
Norma	0-3,4	
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	27,2	42,8
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	14,27	9,85
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	-12,93	-32,95
SEM (starpībām)	5,205	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0005	



3.16. attēls. Interleikīna 6 vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15) un P grupa (n=20), pg/mL



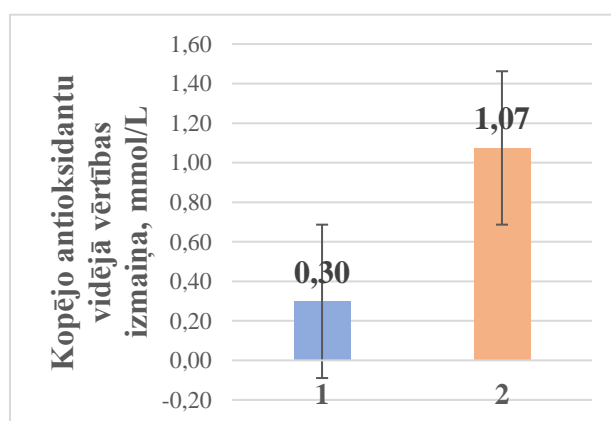
3.17. attēls. Interleikīna 6 vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

Analizējot IL-6 bioķīmisko marķieri, tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir zemāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts, t.i., P grupā izmaiņa bijusi lielāka. Lai arī abām grupām asins analīzēs IL-6 bija ārpus normām gan pirms pētījuma, gan pēc, vidēji iekaisuma marķieris samazinājās abām grupām. K grupā, kur pirms pētījuma dalībniekiem iekaisuma marķieris bija robežās no 13 līdz 44 pg/mL, no piecpadsmiit dalībniekiem tikai diviem dalībniekiem iekaisuma marķieris paaugstinājās, turpretī P grupā visiem divdesmit dalībniekiem, kuriem iekaisuma marķieris pirms pētījuma bija robežās no 77 līdz 17 pg/mL, IL-6 rādītāji pazeminājās, kas norāda uz to, ka samazinājās arī iekaisums. Procentuāli IL-6 marķieris izmainījies K grupai par 47,55% un P grupai par 76,99% (3.17. attēls).

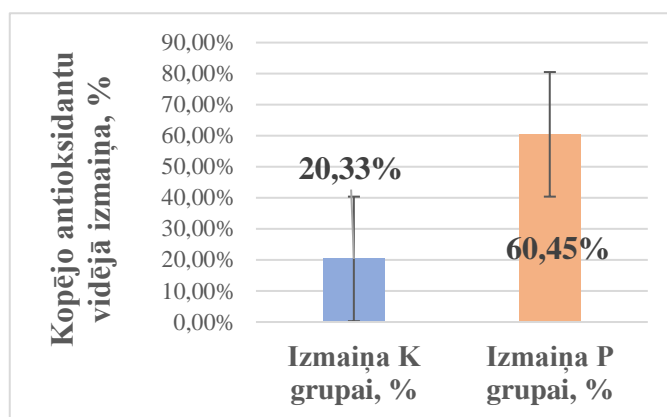
3.8. tabula.

Kopējā antioksidantu vidējie izmaiņu rezultāti, kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	Kopējie antioksidanti, mmol/L	
Norma	1,3-1,77	
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	1,47	1,78
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	1,77	2,85
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	0,30	1,07
SEM (starpībām)	0,1263	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0001	



3.18. attēls. Kopējā antioksidantu vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15) un P grupa (n=20), mmol/L



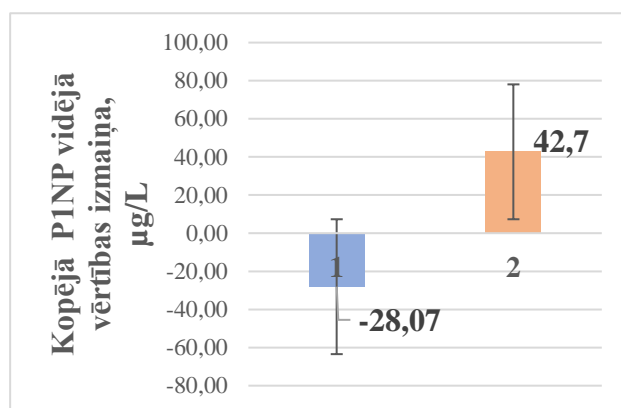
3.19. attēls. Kopējā antioksidantu vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

Analizējot kopējo antioksidantu līmeni asinīs tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir augstāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts, t.i., P grupā izmaiņa bijusi lielāka. Lai arī uzskatāmi varam redzēt, ka kopējais antioksidantu līmenis ir audzis, tomēr jāsaprot, ka visi rādītāji P grupas visiem dalībniekiem pēc 4 nedēļu produkta lietošanas ir pārāk augsti, lielāki par 1,77 mmol/L (norma: 1,3-1,77 mmol/L) un iziet ārpus normas robežām. K grupā no piecpadsmit dalībniekiem, tikai sešiem dalībniekiem ir pārāk augsts kopējais antioksidantu līmenis. No K grupas tikai vienam no piecpadsmit dalībniekiem ir pazeminājies kopējais antioksidantu līmenis, pārējiem tas ir audzis vai nav izmainījies. Procentuāli kopējais antioksidantu marķieris izmainījies K grupai par 20,33% un P grupai par 60,45% (3.19. attēls).

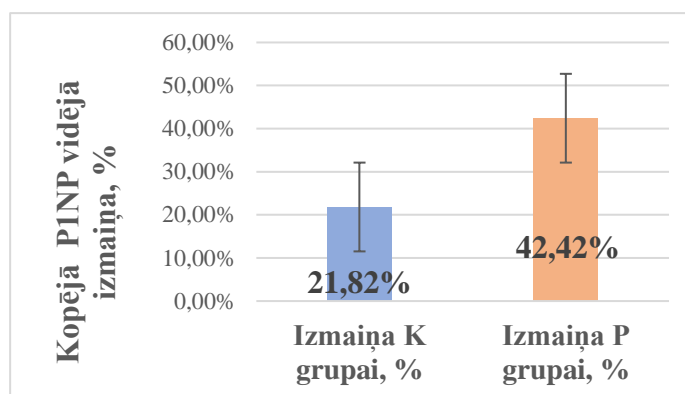
3.9. tabula.

Kopējie pirmā tipa prokologēna n-propeptīda (P1NP) vidējie izmaiņu rezultāti, kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	Kopējais P1NP, µg/L	
	K	P
Norma	5–1200	
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	128,6	100,65
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	100,53	143,35
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	-28,07	42,7
SEM (starpībām)	22,89	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,004	



3.20. attēls. Kopējā P1NP vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15) un P grupa (n=20), µg/L

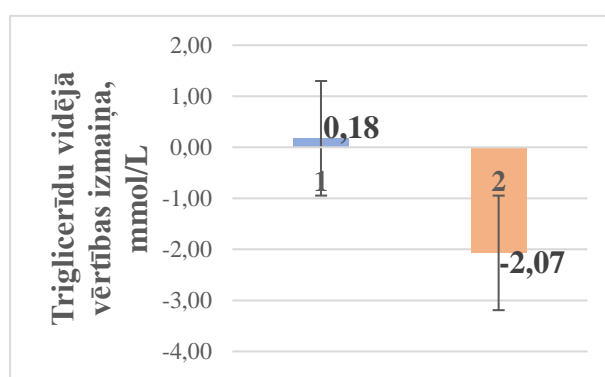


3.21. attēls. Kopējā P1NP vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

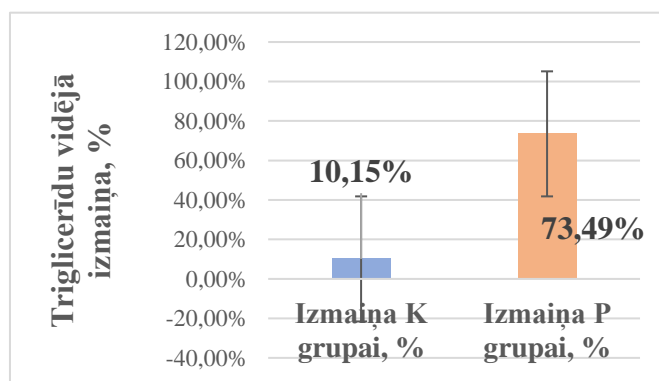
Analizējot P1NP bioķīmisko marķieri, tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir augstāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts, t.i., P grupā izmaiņa bijusi lielāka. P grupas vidējais izmaiņas rezultāts ir audzis, toties K grupas vidējā izmaiņa ir kritusies. Abām grupām visu dalībnieku rādītāji gan pirms intervences, gan pēc intervences ir normas robežās. K grupā no piecpadsmit dalībniekiem, septiņiem kopējais P1NP rādītājs pēc 4 nedēļām ir zem 100 µg/L. P grupā no divdesmit dalībniekiem, tikai vienam dalībniekam kopējais P1NP rādītājs ir zem 100 µg/L. Procentuāli kopējais antioksidantu marķieris izmainījies K grupai par 21,82% un P grupai par 42,42% (3.21. attēls).

Triglicerīdu vidējie izmaiņu rezultāti, kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Markieris, mērvienība	Triglicerīdi, mmol/L	
Norma	0<1.7	
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	1,73	2,82
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	1,91	0,75
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	0,18	-2,07
SEM (starpībām)	0,3633	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0001	



3.22. attēls. Triglicerīdu vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15) un P grupa (n=20), mmol/L



3.23. attēls. Triglicerīdu vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

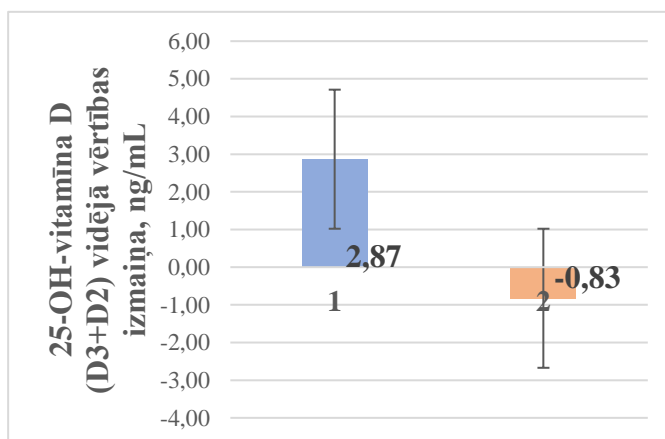
Analizējot triglicerīdu marķieri tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir zemāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts, t.i., P grupā izmaiņa bijusi lielāka. K grupā no piecpadsmit dalībniekiem deviņiem dalībniekiem triglicerīdu līmenis ir audzis un pieciem no deviņiem gadījumiem pirms intervences analīzes ir bijušas normas robežās (norma: 0<1.7 mmol/L), bet pēc 4 nedēļām,

rādītāji šiem pieciem dalībniekiem ir augstāki par 1.7 mmol/L. P grupā no divdesmit dalībniekiem tikai trim pirms intervences analīzēs triglicerīdu līmenis bija normas robežās, bet pēc 4 nedēļu produkta lietošanas visiem dalībniekiem triglicerīdu līmenis ir nokritis un visiem tas ir normas robežās. Procentuāli triglicerīdu marķieris izmainījies K grupai par 10,15% un P grupai par 73,49% (3.23. attēls), kas ir ļoti labi rādītāji.

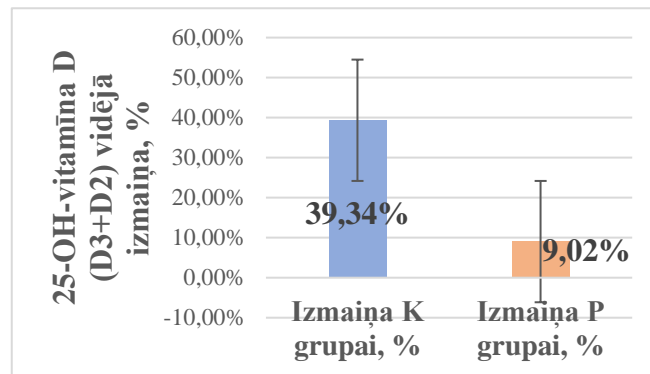
3.11. tabula.

25-OH-vitamīna D (D3+D2) vidējie izmaiņu rezultāti, kontroles grupai (n=15) un produkta grupai (n=20) (109)

Marķieris, mērvienība	25-OH-vitamīns D (D3+D2), ng/mL	
Norma	30 – 100	
Grupa	K	P
Grupu vid. rādītāji pirms intervences	7,29	9,15
Grupu vid. rādītāji pēc intervences	10,15	8,32
Grupu vidējo vērtību izmaiņa	2,87	-0,83
SEM (starpībām)	1,697	
Unpaired t test (P vs. K grupa)	p<0,0369	



3.24. attēls. 25-OH-vitamīna D (D3+D2) vidējā vērtības izmaiņa, 1=K grupa (n=15) un P grupa (n=20), ng/mL



3.25. attēls. 25-OH-vitamīna D (D3+D2) vidējā izmaiņa K grupai (n=15) un P grupai (n=20), %

Analizējot D vitamīnu līmeni asinīs tika iegūts statistiski nozīmīgi izmainīts rezultāts. Pēc datiem redzam, ka P grupas izmaiņas vidējais rezultāts ir zemāks kā K grupas vidējais izmaiņas rezultāts, t.i., P grupā pozitīvā izmaiņa bijusi mazāka. K grupā no piecpadsmit dalībniekiem desmit dalībniekiem 25-OH-vitamīna D līmenis ir audzis, bet gan K grupā, gan P grupā visiem dalībniekiem rādītāji gan pirms, gan pēc pētījuma ir ārpus normu robežām, t.i., zemāki par 30 ng/mL. P grupā no divdesmit dalībniekiem astoņiem dalībniekiem 25-OH-vitamīna D līmenis ir audzis pēc 4 nedēļu produkta lietošanas. Šīs nelielās izmaiņas varētu būt saistītas ar to, ka Latvijas klimata zonā ir diezgan mazs saulaino dienu skaits, tāpēc arī novērojams D3 vitamīna trūkums. Procentuāli kopējais D vitamīna marķieris izmainījies K grupai par 39,34% un P grupai par 9,02% (3.25. attēls).

3.3.Diskusija

Pētījumā tika analizēta intervence ar uztura bagātinātāju, kura sastāvā ir sekojošas aktīvās vielas: ubikvīnols (60 mg), vitamīns K₂ (45 mcg), vitamīns D₃ (800 IU), nikotīnamīda ribozīds (75 mg), tokotrienolu komplekss (25 mg), pirokvīnolīna hinons (10 mg), astaksantīns (40 mg) un meža melleņu ekstrakts (100 mg). Pētījumā piedalījās 35 geriatrijas pacienti no kuriem 20 dalībnieki, kas bija P grupā, 4 nedēļas lietoja “Pine needle green complex” uztura bagātinātāju (300 mg) pa divām kapsulām dienā. Tika apkopojot dati par to, kā šīs aktīvās vielas ietekmē ar novecošanos saistīto biomarķieru izmaiņas.

Pēdējo 10 gadu laikā ir veikti daudzi zinātniski pētījumi, kuros arī ir pētītas šīs aktīvās vielas, piemēram, 2015. gadā veiktais pētījums uz pelēm un žurkām, kuras sadalīja vairākās grupās, vienā, kur aknu bojājumi tika izraisīti ar tetrahloroglekli (CCl₄) un otrā, kur aknu bojājumi tika izraisīti ar D- galaktozi (D-Gal). Pētījuma mērķis bija izpētīt poliprenolu (skuju

ekstraktviela) aizsargājošo iedarbību uz akūtu aknu bojājumu. Devas, ko pelēm un žurkām deva bija sekojošas: 10, 40 un 160 mg / kg poliprenolu. Gala rezultātā tika novērots, ka poliprenoli var ievērojami samazināt ALAT un ASAT līmeni serumā un aknu bojājuma līmeni, ko izraisa CCl₄ un D-Gal (110). Mūsu pētījumā ALAT biomarķieris P grupas sievietēm arī ievērojami statistiski ticamai samazinājies - par 61,68%. 2013. gadā tika veikts pētījums uz kāmjiem, kuriem uzturā pievienoja poliprenolus, kas tika iegūti no *Coccinia grandis*. Deva bija 50 mg / kg dienā. Tika atklāts, ka poliprenoliem ir spēja samazināt kopējo holesterīna un triglicerīdu līmeni, kā arī tam ir pretvīrusa īpašības. Holesterīna līmenis serumā samazinājās par 25% un triglicerīdu līmenis par 42% (111). Arī mūsu pētījumā P grupai procentuāli kopējais holesterīna līmenis samazinājās par 20.45%, bet izmaiņa nebija statistiski nozīmīga, bet triglicerīdu līmenis mūsu pētījumā norāda uz statistiski ticamu rezultātu: P grupai triglicerīdu līmenis pazeminājās par 73,49%.

Vēl vienā ļoti interesantā 2006. gada pētījumā tika pētīta K₂ un K₂+D₃ ietekme uz osteokalcīna karboksilēšanu sievietēm, kurām ir agrīns pēc menopauzes periods. 17 sievietes katru dienu iekšķīgi lietoja 45 mg K₂ vitamīna un 0,75 µg 1-alfa hidroksivitamīna D₃ devu. Pēc divu gadu gara pētījuma, osteokalcīna līmenis asinīs ar K₂ un K₂+D₃ vitamīnu terapiju bija ievērojami samazinājies (p <0,05). Sievietēm, kuras saņēma kombinēto ārstēšanu (K₂+D₃), samazinājās arī DPD līmenis urīnā (p <0,1) (112). Mūsu pētījuma rezultāti uzrāda to, ka sievietēm DPD līmenis asinīs ir samazinājies par 4,54% (p<0,1335), kas varētu būt saistīts ar vitamīna D₃ lietošanu.

Apskatot astaksantīna bioaktivitāti, 2010. gadā Park *et.al.* veica pētījumu ar mērķi izpētīt astaksantīna darbību to lietojot uzturā, kā tas ietekmē imūno reakciju, oksidatīvo stāvokli un iekaisumu jaunām veselām sievietēm. Četrpadsmit dalībnieces (vidēji 21,5 gadi) saņēma 0 ; 2 vai 8 mg astaksantīna katru dienu astoņu nedēļu garumā. Rezultātā astaksantīns samazināja DNS bojājuma biomarķieri pēc 4 nedēļām. 8 nedēļā, dalībniecēm, kas lietoja uzturā 2 mg astaksantīna, C reaktīvā olbaltumvielu koncentrācija plazmā bija zemāka (P <0,05). Ar astaksantīnu bagātināta diēta palielināja naturālo killeru citotoksisko aktivitāti un palielināja kopējo T un B šūnu subpopulāciju. Dalībniecēm, kuras saņēma 8 mg astaksantīna, astotajā nedēļā varēja novērot IFN-γ un IL-6 (no 11.5 uz 25.2 pg/mL) koncentrācijas palielināšanos plazmā (113). Likās interesanti, kāpēc IL-6 koncentrācija plazmā pieauga, jo mūsu pētījumā tieši pretēji IL-6 koncentrācija plazmā samazinājās (no 42,8 uz 9,85 pg/mL), kā arī mūsu pētījumā C reaktīvā olbaltumvielu koncentrācija plazmā pazeminājās līdz pat 33.7%. Autoru grupa diemžēl nebija izpētījusi mehānismu, kāpēc iekaisuma marķiera IL-6 līmenis viņu pētījuma dalībniekiem bija audzis, bet gribu izcelt, ka mūsu pētāmā produkta lielākā daļa sastāvdaļu (PQQ, tokotrienoli, melleņu ekstrakta polifenoli), tai skaitā astaksantīns, pēc

definīcijas darbojas kā antioksidanti, tāpēc ir sagaidāms, ka viņi palielina kopējo antioksidantu līmeni, kā arī iedarbojas uz iekaisuma samazināšanu.

Palielinātais antioksidantu līmenis ietekmē arī glutaciona peroksidāzi. Apskatot zinātniskos pētījumus par glutaciona peroksidāzi, skaidrs ir tas, ka šis marķieris ir nozīmīgs ļoti daudzos šūnu procesos, kam izrietot ir saistība ar to, ka traucējumi glutaciona peroksidāzes homeostāzē tiek saistīti ar daudzām slimībām, piemēram, 2018. gadā veiktais pētījums, kura mērķis bija noskaidrot tokotrienola kā antioksidanta ietekmi uz veseliem cilvēkiem. Pētījumā 24 dalībnieki saņēma ar tokotrienoliem bagātīgu uzturu un pēc 6 mēnešiem tika pārbaudīta kopējā asins aina. Glutaciona peroksidāze bija paaugstinājusies, bet tika minēts, ka tikai sievietēm, apmēram no 1300 līdz 2100 nmol/min/ml ($p < 0.05$) (114). Mūsu pētījuma visiem P grupas dalībniekiem, kuri 4 nedēļas uzturā lietoja uztura bagātinātāju, kura sastāvā ir tokotrienolu komplekss (25 mg), paaugstinājās glutaciona peroksidāzes līmenis. Analizējot mūsu pētījuma datus, tika iegūts, ka sievietēm Glutaciona peroksidāzes līmeņa izmaiņa ir bijusi lielāka, salīdzinoši ar vīriešiem par veseliem 10,74%.

Salīdzinot ar citu zinātnisko grupu pētījumu publikāciju datiem varu teikt, ka "Pine needle green complex" uztura bagātinātāja lietošana uzturā ir bijusi droša un arī samērā efektīva, jo kopējais antioksidantu līmenis, kas ievērojami auga pēc uztura bagātinātāja lietošanas, ir statistiski nozīmīgi ietekmējis 10 no analizētajiem asins biomarķieriem.

Secinājumi

1. Pēc 4 nedēļu "Pine green needle complex" uztura bagātinātāja mīkstā želatīna kapsulu lietošanas (1 kaps. 2 reizes dienā) geriatrijas pacientiem tika novērotas statistiski ticamas izmaiņas sekojošiem asins biomarķieriem: ALAT, DPD, Hb A1c, glutaciona peroksidāze, ZBLH, IL-6, kopējiem antioksidantiem, kopējam P1NP, triglicerīdiem un 25-OH-vitamīnam D (D3+D2).
2. No visiem statistiski ticami izmainītajiem mērījumiem 50% dalībnieku asins analīžu rādītāji bija normas robežās, izņemot IL-6 (abās grupās bija paaugstināts) un 25-OH-vitamīnu D (D3+D2), kas abās grupās bija pazemināts.
3. IL-6 organisma iekaisuma procesu marķieris eksperimentālajai grupai pēc intervences statistiski nozīmīgi samazinājās par 76,99%.
4. 25-OH-vitamīna D (D3+D2) marķieris eksperimentālajā grupā pētījuma laikā kritās par 9,02, bet kontroles grupai tas auga par 39,34%. Iespējams, ka kontroles grupā D3 vitamīns papildus uzņemts vai nu ar kādu medikamentu, vai ar uzturu (piem. lasis).
5. Glikētā hemoglobīna līmenis eksperimentālajai grupai gan pirms intervences, gan pēc tās bija pazemināts <6.5%, kas var norādīt uz kompensētu cukura pre-diabētu vai diabētu.
6. Eksperimentālajā grupā pēc intervences statistiski nozīmīgi samazinājās zema blīvuma holesterīna rādītājs (par 46,82%) un 70% dalībnieku no šīs grupas pēc intervences ZBLH bija atgriezies normas robežās.
7. Kopējais antioksidantu līmenis eksperimentālajā grupā pēc 4 nedēļu produkta lietošanas ievērojami auga, t.i., par 60,45%.
8. Pēc intervences eksperimentālajā grupā visiem dalībniekiem konstatēts antioksidantu marķiera pieaugums virs normas robežām, tāpēc pastāv risks, ka produktu ilgstoši lietojot varētu rasties organisma oksidatīvā līdzsvara nobīde, tāpēc būtu vērts izvērtēt nepieciešamību samazināt atsevišķu produkta sastāvdaļu koncentrācijas, lai padarītu šo uztura bagātinātāju drošāku ilgstošai lietošanai.
9. Eksperimentālajā grupā pēc intervences statistiski nozīmīgi pieauga arī glutaciona peroksidāzes līmenis asinīs (par 27,34%), kas norāda uz pētāmā produkta spēju ietekmēt organisma antioksidatīvo statusu.
10. Pēc produkta lietošanas eksperimentālajai grupai kopējais P1NP auga vidēji par 42,42%, bet sākotnējais marķiera līmenis pētāmajiem cilvēkiem bija zems, tāpēc osteoporezes prevencei pacientiem būtu ieteicams lietot produktus, kas bagāti ar Ca un vitamīnu D.

11. ALAT asins biomarķieris statistiski ticami izmainījās tikai sievietēm gan kontroles grupā (par 33,49%), gan nozīmīgi eksperimentālajā grupā (par 61,68%). Šī biomarķiera samazināšanās visticamāk saistīta ar priežu skuju sastāvā esošo poliprenolu aizsargājošo iedarbību uz aknu bojājumiem.

Pateicības

Vislielāko pateicību vēlos teikt savai darba vadītājai Ilonai Vanagai par iedrošināšanu, ticību, padomiem, veltīto laiku konsultācijām un palīdzību darba izveidē.

Pateicība Latvijas Universitātes MF mācībspēkam par zināšanām studējot Farmācijas Bakalaura studiju programmā un administratīvam personālam par atbalstu studiju laikā.

Paldies maniem līdzcilvēkiem, it īpaši ģimenei par sapratni un morālo atbalstu darba tapšanas laikā.

Literatūras saraksts

1. United Nations. World Population Ageing 2017 - Highlights. World Popul Ageing 2017. 2017;undefined-undefined.
2. Lee R, Zhou Y. Does Fertility or Mortality Drive Contemporary Population Aging? The Revisionist View Revisited. *Popul Dev Rev.* 2017;43(2):285–301.
3. © Centrālā statistikas pārvalde. PIRMSPENSIJAS VECUMA IEDZĪVOTĀJI LATVIJĀ. 2018;8.
4. Kirkland JL, Stout MB, Sierra F. Resilience in Aging Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Nov;71(11):1407–14.
5. Blagosklonny MV. Paradoxes of senolytics. *Aging.* 2018 Dec 28;10(12):4289–93.
6. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine.* 2017 Apr 12;21:21–8.
7. Jeong JB, Seo EW, Jeong HJ. Effect of extracts from pine needle against oxidative DNA damage and apoptosis induced by hydroxyl radical via antioxidant activity. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2009 Aug;47(8):2135–41.
8. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. Latvia: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU [Internet]. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels.; 2017. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/latvia-country-health-profile-2017_9789264283466-en
9. Anna Kowalczyk, Elena Karaban. Latvia Is Addressing Challenges of Aging, But Efforts Should Be Intensified, Says World Bank [Internet]. World Bank. 2015 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.worldbank.org/en/news/press-release/2015/10/01/latvia-active-aging-challenges>
10. Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 1994 Feb 25;263(5150):1128–30.
11. Parkes TL, Elia AJ, Dickinson D, Hilliker AJ, Phillips JP, Boulianne GL. Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human SOD1 in motorneurons. *Nat Genet.* 1998 Jun;19(2):171–4.
12. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017 20;86:715–48.
13. Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science.* 1999 Aug 27;285(5432):1390–3.
14. Kakkar R, Bains JS, Sharma SP. Effect of vitamin E on life span, malondialdehyde content and antioxidant enzymes in aging *Zaprionus paravittiger*. *Gerontology.* 1996;42(6):312–21.

15. Griffiths AJ, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. Mitochondria and aging. *Introd Genet Anal* 7th Ed [Internet]. 2000 [cited 2020 Apr 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21984/>
16. Sun H, Karow JK, Hickson ID, Maizels N. The Bloom's Syndrome Helicase Unwinds G4 DNA. *J Biol Chem*. 1998 Oct 16;273(42):27587–92.
17. Johnson FB, Sinclair DA, Guarente L. Molecular Biology of Aging. *Cell*. 1999 Jan 22;96(2):291–302.
18. Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G. Aging-Dependent Large Accumulation of Point Mutations in the Human mtDNA Control Region for Replication. *Science*. 1999 Oct 22;286(5440):774–9.
19. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990 May;345(6274):458–60.
20. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu C-P, Morin GB, et al. Extension of Life-Span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells. *Science*. 1998 Jan 16;279(5349):349–52.
21. Gilbert SF. *Aging: The Biology of Senescence* [Internet]. Sinauer Associates; 2000 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10041/>
22. Davidovic M, Sevo G, Svorcan P, Milosevic DP, Despotovic N, Erceg P. Old age as a privilege of the “selfish ones.” *Aging Dis*. 2010 Jul 30;1(2):139–46.
23. van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis*. 2010 Aug 26;1(2):147–57.
24. Cornelius EA. Increased incidence of lymphomas in thymectomized Mice - evidence for an immunological theory of aging. *Experientia*. 1972 Apr 1;28(4):459–459.
25. Brys K, Vanfleteren JR, Braeckman BP. Testing the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*. 2007 Sep 1;42(9):845–51.
26. Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA. Life and Death: Metabolic Rate, Membrane Composition, and Life Span of Animals. *Physiol Rev*. 2007 Oct 1;87(4):1175–213.
27. Bjorksten J. The Crosslinkage Theory of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(4):408–27.
28. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen Poisoning and X-irradiation: A Mechanism in Common. *Science*. 1954 May 7;119(3097):623–6.
29. Afanas'ev I. Signaling and Damaging Functions of Free Radicals in Aging—Free Radical Theory, Hormesis, and TOR. *Aging Dis*. 2010 Jul 12;1(2):75–88.
30. Jin K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*. 2010 Aug 1;1(2):72–4.
31. Gladyshev VN. The Free Radical Theory of Aging Is Dead. Long Live the Damage Theory! *Antioxid Redox Signal*. 2014 Feb 1;20(4):727–31.

32. Helman A, Klochendler A, Azazmeh N, Gabai Y, Horwitz E, Anzi S, et al. p16Ink4a-induced senescence of pancreatic beta cells enhances insulin secretion. *Nat Med*. 2016 Apr;22(4):412–20.
33. Blagosklonny MV. Rapamycin, proliferation and geroconversion to senescence. *Cell Cycle*. 2018 Dec 12;17(24):2655–65.
34. Dhondt I, Petyuk VA, Cai H, Vandemeulebroucke L, Vierstraete A, Smith RD, et al. FOXO/DAF-16 Activation Slows Down Turnover of the Majority of Proteins in *C. elegans*. *Cell Rep*. 2016 Sep 13;16(11):3028–40.
35. Schmitt R. Senotherapy: growing old and staying young? *Pflugers Arch*. 2017;469(9):1051–9.
36. Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, Espinosa E, Amenta F, Procopio AD, et al. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev*. 2018 Sep 1;46:14–31.
37. Kirkland JL, Tchkonja T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Oct;65(10):2297–301.
38. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature*. 2007 Aug;448(7155):767–74.
39. Samani NJ, Harst P van der. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart*. 2008 May 1;94(5):537–9.
40. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016 Nov;539(7628):180–6.
41. Davis A, McMahon CM, Pichora-Fuller KM, Russ S, Lin F, Olusanya BO, et al. Aging and Hearing Health: The Life-course Approach. *The Gerontologist*. 2016 Apr 1;56(Suppl_2):S256–67.
42. Desai M, Pratt LA, Lentzner H, Robinson KN. Trends in vision and hearing among older Americans. *Aging Trends Hyattsville Md*. 2001 Mar;(2):1–8.
43. Amieva H, Ouvrard C, Giulioli C, Meillon C, Rullier L, Dartigues J-F. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Oct;63(10):2099–104.
44. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL, Ng ES-W, Stirling S, Smeeth L, et al. Prevalence of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jul;86(7):795–800.
45. Zalewski CK. Aging of the Human Vestibular System. *Semin Hear*. 2015 Aug;36(3):175–96.
46. Dodds RM, Granic A, Davies K, Kirkwood TBL, Jagger C, Sayer AA. Prevalence and incidence of sarcopenia in the very old: findings from the Newcastle 85+ Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Apr;8(2):229–37.
47. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Nov;24(6):623–7.

48. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, But Not Muscle Mass, Is Associated With Mortality in the Health, Aging and Body Composition Study Cohort. *J Gerontol Ser A*. 2006 Jan 1;61(1):72–7.
49. Xue Q-L, Beamer BA, Chaves PHM, Guralnik JM, Fried LP. Heterogeneity in Rate of Decline in Grip, Hip, and Knee Strength and the Risk of All-Cause Mortality: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Nov;58(11):2076–84.
50. Bandaranayake T, Shaw AC. Host Resistance and Immune Aging. *Clin Geriatr Med*. 2016 Aug;32(3):415–32.
51. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, et al. Cost-Effectiveness and Public Health Impact of Influenza Vaccine Strategies for US Seniors. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Oct;64(10):2126–31.
52. Ariathianto Y. Asymptomatic bacteriuria - prevalence in the elderly population. *Aust Fam Physician*. 2011 Oct;40(10):805–9.
53. Trestioreanu AZ, Lador A, Sauerbrun-Cutler M-T, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 30];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009534.pub2/abstract?cookiesEnabled>
54. Collerton J, Davies K, Jagger C, Kingston A, Bond J, Eccles MP, et al. Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study. *The BMJ* [Internet]. 2009 Dec 22 [cited 2020 Apr 30];339. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797051/>
55. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Older Americans 2016: Key Indicators of Well-Being. 2016;204.
56. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
57. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK, et al. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jun 26;319(24):2532.
58. Gorina Y, Hoyert D, Lentzner H, Goulding M. Trends in Causes of Death among Older Persons in the United States: (620642007-001) [Internet]. American Psychological Association; 2005 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e620642007-001>
59. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2650–64.
60. Odden MC, Shlipak MG, Whitson H, Katz R, Kearney PM, Defilippi C, et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease across the Spectrum of Older Age: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2014 Nov;237(1):336–42.
61. Blazer DG, Yaffe K, Karlawish J. Cognitive aging: a report from the Institute of Medicine. *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2121–2.

62. Rosen JB, Brand M, Kalbe E. Empathy Mediates the Effects of Age and Sex on Altruistic Moral Decision Making. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2016 Apr 12 [cited 2020 Apr 30];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828431/>
63. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. *Br Med Bull*. 2009 Dec 1;92(1):7–32.
64. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ*. 2005 Mar;83(3):171–7.
65. Asta Judžentienė, Jurgita Šližytė, Aida Stiklienė, Eugenija Kupčinskienė. Characteristics of essential oil composition in the needles of young stand of Scots pine (*Pinus sylvestris* L.) growing along aerial ammonia gradient. 2006;17(4):67–73.
66. Süntar I, Tumen I, Ustün O, Keleş H, Küpeli Akkol E. Appraisal on the wound healing and anti-inflammatory activities of the essential oils obtained from the cones and needles of *Pinus* species by in vivo and in vitro experimental models. *J Ethnopharmacol*. 2012 Jan 31;139(2):533–40.
67. Wang H, Gao XD, Zhou GC, Cai L, Yao WB. In vitro and in vivo antioxidant activity of aqueous extract from *Choerospondias axillaris* fruit. *Food Chem*. 2008 Feb 1;106(3):888–95.
68. Ferreira D, Slade D. Oligomeric proanthocyanidins: naturally occurring O-heterocycles. *Nat Prod Rep*. 2002 Oct;19(5):517–41.
69. Bruyne TD, Pieters L, Deelstra H, Vlietinck A. Condensed vegetable tannins: Biodiversity in structure and biological activities. *Biochem Syst Ecol*. 1999 Jun 1;27(4):445–59.
70. Park YS, Jeon MH, Hwang HJ, Park MR, Lee S-H, Kim SG, et al. Antioxidant activity and analysis of proanthocyanidins from pine (*Pinus densiflora*) needles. *Nutr Res Pract*. 2011 Aug;5(4):281–7.
71. Haque F, Dutta A, Thimmanagari M, Chiang YW. Intensified green production of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*. *Food Bioprod Process*. 2016 Jul;99:1–11.
72. Panis G, Carreon JR. Commercial astaxanthin production derived by green alga *Haematococcus pluvialis*: A microalgae process model and a techno-economic assessment all through production line. *Algal Res*. 2016 Sep 1;18:175–90.
73. Galasso C, Orefice I, Pellone P, Cirino P, Miele R, Ianora A, et al. On the Neuroprotective Role of Astaxanthin: New Perspectives? *Mar Drugs* [Internet]. 2018 Jul 24 [cited 2020 May 3];16(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117702/>
74. Grimmig B, Kim S-H, Nash K, Bickford PC, Douglas Shytle R. Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: a potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration. *GeroScience*. 2017 Feb 13;39(1):19–32.
75. Nakagawa K, Kiko T, Miyazawa T, Carpennero Burdeos G, Kimura F, Satoh A, et al. Antioxidant effect of astaxanthin on phospholipid peroxidation in human erythrocytes. *Br J Nutr*. 2011 Jun;105(11):1563–71.

76. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Jan 28;1660(1–2):171–99.
77. Ernster L, Forsmark-Andrée P. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin Investig*. 1993;71(8 Suppl):S60-65.
78. Tian G, Sawashita J, Kubo H, Nishio S, Hashimoto S, Suzuki N, et al. Ubiquinol-10 Supplementation Activates Mitochondria Functions to Decelerate Senescence in Senescence-Accelerated Mice. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jun 1;20(16):2606–20.
79. Ramanathan N, Tan E, Loh LJ, Soh BS, Yap WN. Tocotrienol is a cardioprotective agent against ageing-associated cardiovascular disease and its associated morbidities. *Nutr Metab [Internet]*. 2018 Jan 19 [cited 2020 May 3];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775572/>
80. Tan B, Watson RR, Preedy VR. *Tocotrienols: Vitamin E Beyond Tocopherols*, Second Edition. CRC Press; 2012. 403 p.
81. Makpol S, Zainuddin A, Chua KH, Yusof YAM, Ngah WZW. Gamma-tocotrienol modulation of senescence-associated gene expression prevents cellular aging in human diploid fibroblasts. *Clinics*. 2012 Feb;67(2):135–43.
82. Akagawa M, Nakano M, Ikemoto K. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016 Jan 2;80(1):13–22.
83. Zhou X, Yao Z, Peng Y, Mao S, Xu D, Qin X, et al. PQQ ameliorates D-galactose induced cognitive impairments by reducing glutamate neurotoxicity via the GSK-3 β /Akt signaling pathway in mouse. *Sci Rep [Internet]*. 2018 Jun 11 [cited 2020 May 4];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995849/>
84. van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Gröbler MR, Verheyen N. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol [Internet]*. 2017 [cited 2020 May 4];2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613455/>
85. Ambrożewicz E, Muszyńska M, Tokajuk G, Gryniewicz G, Źarković N, Skrzydlewska E. Beneficial Effects of Vitamins K and D3 on Redox Balance of Human Osteoblasts Cultured with Hydroxyapatite-Based Biomaterials. *Cells [Internet]*. 2019 Apr 8 [cited 2020 May 4];8(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6523281/>
86. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence. *Cell Metab*. 2018 Mar 6;27(3):529–47.
87. Airhart SE, Shireman LM, Risler LJ, Anderson GD, Nagana Gowda GA, Raftery D, et al. An open-label, non-randomized study of the pharmacokinetics of the nutritional supplement nicotinamide riboside (NR) and its effects on blood NAD⁺ levels in healthy volunteers. *PLoS ONE [Internet]*. 2017 Dec 6 [cited 2020 May 4];12(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718430/>
88. Crimmins E, Vasunilashorn S, Kim JK, Alley D. BIOMARKERS RELATED TO AGING IN HUMAN POPULATIONS. *Adv Clin Chem*. 2008;46:161–216.

89. Rohlffing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Harris MI, et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. *Diabetes Care*. 2000 Feb;23(2):187–91.
90. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):836–43.
91. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Jul 18;286(3):327–34.
92. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J*. 2006 May 1;27(5):908–12.
93. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J*. 1977 Jan 22;1(6055):195–7.
94. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001 Mar;47(3):403–11.
95. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998 May 13;279(18):1477–82.
96. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhøj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999 Jul;54(7):M357-364.
97. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007 May 29;68(22):1902–8.
98. Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2000 Aug;121(2):255–60.
99. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995 May;95(5):2409–15.
100. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Feb;38(2):151–60.
101. Sairanen T, Carpén O, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Turpeinen U, Kaste M, et al. Evolution of cerebral tumor necrosis factor-alpha production during human ischemic stroke. *Stroke*. 2001 Aug;32(8):1750–8.
102. Homma T, Fujii J. Application of Glutathione as Anti-Oxidative and Anti-Aging Drugs. *Curr Drug Metab*. 2015;16(7):560–71.
103. Duconseille A, Astruc T, Quintana N, Meersman F, Sante-Lhoutellier V. Gelatin structure and composition linked to hard capsule dissolution: A review. *Food Hydrocoll*. 2015 Jan 1;43:360–76.

104. Gad SC. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. John Wiley & Sons; 2008. 1386 p.
105. Prakash A, Soni H, Mishra A, Sarma P. Are your capsules vegetarian or nonvegetarian: An ethical and scientific justification. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(5):401–4.
106. Lodha A, Patel A, Chaudhuri J, Jadia P, Joshi T, Dalal J. Formulation and evaluation of transparent ibuprofen soft gelatin capsule. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012 Mar;4(Suppl 1):S95–7.
107. Dias DR, Botrel DA, Fernandes RVDB, Borges SV. Encapsulation as a tool for bioprocessing of functional foods. *Curr Opin Food Sci*. 2017 Feb 1;13:31–7.
108. Paucar OC, Tulini FL, Thomazini M, Balieiro JCC, Pallone EMJA, Favaro-Trindade CS. Production by spray chilling and characterization of solid lipid microparticles loaded with vitamin D3. *Food Bioprod Process*. 2016 Oct 1;100:344–50.
109. E.Gulbja Laboratorija. Laboratorijas references intervāli / normas [Internet]. [cited 2020 May 8]. Available from: http://www.egl.lv/faili/references_intervali_normas_2015.pdf
110. Sun F-J, Jia J. Protective effect of polyphenols against acute liver injury induced by CCl₄ and D-Gal [Internet]. undefined. 2015 [cited 2020 May 9]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Protective-effect-of-polyphenols-against-acute-in-4-Sun-Jia/973b6189187fd15a7d3d0af82ba65b034916bb97>
111. Pronin AV, Danilov LL, Narovlyansky AN, Sanin AV. Plant Polyisoprenoids and Control of Cholesterol Level. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(1):31–9.
112. Yasui T, Miyatani Y, Tomita J, Yamada M, Uemura H, Miura M, et al. Effect of vitamin K2 treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2006 Aug;22(8):455–9.
113. Park JS, Chyun JH, Kim YK, Line LL, Chew BP. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab*. 2010 Mar 5;7:18.
114. Nor Azman NHE, Goon JA, Abdul Ghani SM, Hamid Z, Wan Ngah WZ. Comparing Palm Oil, Tocotrienol-Rich Fraction and α -Tocopherol Supplementation on the Antioxidant Levels of Older Adults. *Antioxidants* [Internet]. 2018 May 28 [cited 2020 May 9];7(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025588/>
115. Skeletal formula of astaxanthin Skatīts: <https://en.wikipedia.org/wiki/Astaxanthin#/media/File:Astaxanthin.svg> 12.05.2020.
116. Chemical structure of Ubiquinone (Coenzyme Q) Skatīts: https://en.wikipedia.org/wiki/Coenzyme_Q10#/media/File:Ubiquinone.svg 12.05.2020
117. Skeletal formula of pyrroloquinoline quinone (PQQ cofactor). Skatīts: https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrroloquinoline_quinone#/media/File:Pyrroloquinoline_quinone.svg 12.05.2020
118. Chemical structure of cholecalciferol, aka vitamin D3. Skatīts: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cholecalciferol#/media/File:Cholecalciferol.svg> 12.05.2020

119. File:Menaquinone (vitamin K2).png Skatīts:
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Menaquinone_\(vitamin_K2\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Menaquinone_(vitamin_K2).png) 12.05.2020.
120. Chemical structure of Nicotinamide-beta-riboside. Skatīts:
https://en.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide_ribose#/media/File:Nicotinamide-beta-ribose.svg 12.05.2020.
121. WEB GUIDES FOR SOFTGEL CAPSULE MACHINES. Skatīts:
<https://timoxtooby.co.uk/case-studies/web-guides-for-softgel-capsule-machines/> 12.05.2020

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura

darbs

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____

(vārds, uzvārds)

(paraksts)

(datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Recenzents: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Bakalaura darbs aizstāvēts bakalaura studiju programmas „Farmācija” Bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2020., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: docente Kristīne Saleniece, dr.pharm.

_____.

(paraksts)