

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 87

№ 1, 2018

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал представлен в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических базах данных: Реферативный журнал ВИНТИ, Pubmed, Biological, MedART, eLibrary.ru, The National Agricultural Library (NAL), Nutrition and Food Database, FSTA, EBSCOhost, Health Index, Scopus, Web of Knowledge, Social Sciences Citation Index, Russian Periodical Catalog



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Тутельян Виктор Александрович (г. Москва)

главный редактор, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Никиток Дмитрий Борисович (г. Москва)

заместитель главного редактора, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивной антропологии и нутрициологии, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Вржесинская Оксана Александровна (г. Москва)

ответственный секретарь редакции, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Пузырева Галина Анатольевна (г. Москва)

ответственный секретарь редакции, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Арчаков Александр Иванович (г. Москва)

академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»

Багиров Вугар Алиевич (г. Москва)

член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, начальник Управления координации и обеспечения деятельности организаций в сфере сельскохозяйственных наук ФАНО

Батурин Александр Константинович (г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Оптимальное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Бойцов Сергей Анатольевич (г. Москва)

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Валента Рудольф (Австрия)

профессор, руководитель Департамента иммунопатологии, кафедра патофизиологии и аллергии Медицинского университета г. Вены

Голухова Елена Зеликовна (г. Москва)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Григорьев Анатолий Иванович (г. Москва)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, вице-президент РАН

Зайцева Нина Владимировна (г. Пермь)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБНУ «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора

Исаков Василий Андреевич (г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Кочеткова Алла Алексеевна (г. Москва)

доктор технических наук, профессор, заведующая лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Медведева Ирина Васильевна (г. Тюмень)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Нареш Маган (Великобритания)

профессор факультета изучения окружающей среды и технологии Кренфильдского университета (г. Лондон)

Онищенко Геннадий Григорьевич (г. Москва)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Поляков Виктор Антонович (г. Москва)

академик РАН, доктор технических наук, профессор, директор ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Попова Анна Юрьевна (г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Савенкова Татьяна Валентиновна (г. Москва)

доктор технических наук, профессор, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт кондитерской промышленности»

Суханов Борис Петрович (г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Тсатсакис Аристидис Михаил (Кипр)

академик РАН, профессор, руководитель Департамента токсикологии и судебной медицины при Университете Крита, председатель отдела морфологии Медицинской школы Университета Крита

Хотимченко Сергей Анатольевич (г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, врио первого заместителя директора по научной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Акимов М.Ю. (Мичуринск, Тамбовская обл., Россия)

Бакиров А.Б. (Уфа, Россия)

Бессонов В.В. (Москва, Россия)

Боровик Т.Э. (Москва, Россия)

Быков И.М. (Краснодар, Россия)

Камбаров А.О. (Москва, Россия)

Коденцова В.М. (Москва, Россия)

Конь И.Я. (Москва, Россия)

Корешков В.Н. (Москва, Россия)

Кузьмин С.В. (Екатеринбург, Россия)

Мазо В.К. (Москва, Россия)

Погожева А.В. (Москва, Россия)

Попова Т.С. (Москва, Россия)

Симоненко С.В. (Москва, Россия)

Скрябин Г.К. (Москва, Россия)

Сычик С.И. (Республика Беларусь)

Хенсел А. (Германия)

Шабров А.В. (Санкт-Петербург, Россия)

Шарафетдинов Х.Х. (Москва, Россия)

Шарманов Ш. (Казахстан)

Шевелева С.А. (Москва, Россия)

Шевырева М.П. (Москва, Россия)

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 1, 2018

Выходит 6 раз в год.

Основан в 1932 г.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-14119 от 11.12.2002.

Все права защищены.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.

При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Вопросы питания» обязательна.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Адрес редакции

109240, г. Москва,

Устьинский проезд, д. 2/14,

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,

редакция журнала «Вопросы питания»

Телефон: (495) 698-53-60, 698-53-46

Факс: (495) 698-53-79

Научный редактор

Вржесинская Оксана Александровна:

(495) 698-53-30, red@ion.ru

Подписные индексы

каталог агентства «Роспечать»: 71422

каталог «Пресса России»: 88007

Сайт журнала: <http://vp.geotar.ru>

Издатель

ООО Издательская группа

«ГЭОТАР-Медиа»

115035, г. Москва,

ул. Садовническая, д. 11, стр. 12

Телефон: (495) 921-39-07

www.geotar.ru

Выпускающий редактор:

Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Тираж 3000 экземпляров.

Формат 60x90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 13,5.

Отпечатано

в АО «Первая Образцовая типография».

Филиал «Чеховский Печатный Двор».

142300, Московская область, г. Чехов,

ул. Полиграфистов, д. 1.

Заказ №

© ООО Издательская группа

«ГЭОТАР-Медиа», 2018

**Scientific and practical journal
«Problems of Nutrition» N 1, 2018**

6 times a year.
Founded in 1932.

The mass media registration
certificate PI N 77–14119
from 11.12.2002.

All rights reserved.

No part of the publication
can be reproduced without
the written consent of editorial office.

Any reprint of publications with consent
of editorial office should obligatory contain
the reference to the “Problems of Nutrition”
provided the work is properly cited.

The content
of the advertisements is the
advertiser’s responsibility.

Address of the editorial office
109240, Moscow, Ust’inskiy driveway, 2/14,
Federal Research Centre of Nutrition,
Biotechnology and Food Safety,
editorial office of the “Problems of Nutrition”
Phone: (495) 698-53-60, 698-53-46
Fax: (495) 698-53-79

Science editor
Vrzheshinskaya O.A.:
(495) 698-53-30, red@ion.ru

Subscription index
in catalogue of “Rospechat”: **71422**
in catalogue of “The Press of Russia”: **88007**

The journal’s website: <http://vp.geotar.ru>

Publisher
GEOTAR-Media Publishing Group
Sadovnicheskaya st.,
11/12, Moscow
115035, Russia
Phone: (495) 921-39-07
www.geotar.ru

Desk editor:
Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Circulation of 3000 copies.
Format 60x90 1/8.
Offset printing. 13.5.

Chekhovian
Printing Yard branch of JSC First.
Model Printing House of Mon-Fri.
142300, Moscow Region, Chekhov,
Poligrafistov St., 1.
Order N

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2018

Viktor A. Tutelyan (Moscow, Russia)
Editor-in-Chief, Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific supervisor of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Dmitriy B. Nikityuk (Moscow, Russia)
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Sport Anthropology and Nutrition, Director of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Oksana A. Vrzhesinskaya (Moscow, Russia)
Executive Secretary of the Editorial Office, PhD, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Vitamins and Minerals of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Galina A. Puzyreva (Moscow, Russia)
Executive Secretary of the Editorial Office, PhD, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Sport Anthropology and Nutrition of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific director of Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department for Coordination and Support of Organizations in the Field of Agricultural Sciences of The Federal Agency for Scientific Organizations (FASO Russia)

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department “Optimal Nutrition” of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, General director of National Medical Research Center of Cardiology

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)
Professor, Head of the Laboratory for Allergy Research of Division of Immunopathology at the Dept. of Pathophysiology and Allergy Research at the Center for Pathophysiology, Infectology and Immunology of Medical University of Vienna

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Non-Invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology at the V.I. Burakovskiy Institute of Cardiac Surgery of A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-President of the Russian Academy of Sciences

Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)
Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Biotechnology and Specialized Preventive Products of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Irina V. Medvedeva (Tyumen, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Tyumen State Medical University

Magan Naresh (London, United Kingdom)
Professor of Applied Mycology Cranfield Soil and Agrifood Institute

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor

Victor A. Polyakov (Moscow, Russia)
Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the All-Russian Scientific Research Institute of Food Biotechnology – a Branch of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)
Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of All-Russian Scientific Research Institute of the Confectionery Industry

Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Food Hygiene and Toxicology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aristides M. Tsatsakis (Cyprus)
Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, the Director of the Department of Toxicology and Forensic Sciences of the Medical School at the University of Crete and the University Hospital of Heraklion, the Chairman of the Division of Morphology of the Medical School of the University of Crete in Greece (Cyprus)

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Toxicology and Safety Assessments of Nanotechnology, a.i. Director of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Tambov Region, Russia)	Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)
Bakirov A.B. (Ufa, Russia)	Popova T.S. (Moscow, Russia)
Bessonov V.V. (Moscow, Russia)	Simonenko S.V. (Moscow, Russia)
Borovik T.E. (Moscow, Russia)	Scryabin K.G. (Moscow, Russia)
Bykov I.M. (Krasnodar, Russia)	Sychik S.I. (Minsk, Belarus’)
Kambarov A.O. (Moscow, Russia)	Hensel A. (Germany)
Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)	Shabrov A.V. (St. Petersburg, Russia)
Kon I.Ya. (Moscow, Russia)	Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)
Koreshkov V.N. (Moscow, Russia)	Sharmanov T.S. (Alma-Ata, Kazakhstan)
Kuzmin S.V. (Ekaterinburg, Russia)	Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)
Mazo V.K. (Moscow, Russia)	Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)

ОБЗОРЫ

Храмцов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О., Ахмедова В.Р., Родная А.Б., Маругина Е.В.
Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация

Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Лапик И.А.

Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В.

Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса

Лебедева С.Н., Жамсаранова С.Д., Чукаев С.А., Дымшеева Л.Д.

Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов

Сидорова Ю.С., Мазо В.К., Зорин С.Н., Стефанова И.Л.

Оценка биологической ценности и антигенности коагулированного белка куриного яйца

Апратин С.А., Мжельская К.В., Балакина А.С., Сото С.Х., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Коденцова В.М., Гмошинский И.В.

Линейные и гендерные различия в биохимических показателях и показателях обеспеченности жирорастворимыми витаминами у крыс на *in vivo* модели метаболического синдрома

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Тимонин А.Н., Шестакова С.И., Мустафина О.К., Сото С.Х.

Изучение влияния интоксикации кадмием на модели витаминно-минеральной недостаточности у крыс

Мажаева Т.В., Дубенко С.Э., Погожева А.В., Хотимченко С.А.

Характеристика питания и пищевого статуса рабочих различных промышленных предприятий Свердловской области

Меликян И.А., Ахмедов Г.Д., Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А., Бургасова О.А., Никитюк Д.Б., Заборова В.А.

Особенности питания пожилых пациентов со съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е.

Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

Цыбикова Г.Ц., Разуваева Я.Г., Торопова А.А., Николаев С.М.

Антимутагенные и антиоксидантные свойства кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев *Hippophae rhamnoides L.*

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

Литвин Ф.Б., Брук Т.М., Клочкова С.В., Калоша А.И., Никитюк Д.Б.

Использование специализированного пищевого продукта на основе ферментированной молочной сыворотки для повышения адаптационного потенциала спортсменов (лыжников-гонщиков)

REVIEW

5 Khramtsov A.G., Ryabtseva S.A., Budkevich R.O., Akhmedova V.R., Rodnaya A.B., Marugina E.V.
Prebiotics as functional food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification

18 Isaeva A.P., Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G., Lapik I.A.
Characteristics of free fatty acid metabolism in pathogenesis of obesity: current view

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY NUTRITION

28 Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Kravtsova O.V., Grebenkina L.A., Osipova E.V.

The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress

35 Lebedeva S.N., Zhamsaranova S.D., Chukaev S.A., Dymsheeva L.D.

Assesment of the nutrition and antioxidant activity of biological liquids in students

44 Sidorova Yu.S., Mazo V.K., Zorin S.N., Stefanova I.L.

The evaluation of biological value and immunochemical characteristics of the coagulated chicken egg white

51 Apryatin S.A., Mzhel'skaya K.V., Balakina A.S., Soto S.J., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Kodentsova V.M., Gmoshinsky I.V.

Sex and line differences in biochemical indices and fat soluble vitamins sufficiency in rats on *in vivo* model of metabolic syndrome

HYGIENE OF NUTRITION

63 Tyshko N.V., Sadykova E.O., Timonin A.N., Shestakova S.I., Mustafina O.K., Soto J.C.

Research of the cadmium intoxication effect on the model of vitamin-mineral deficiency in rats

72 Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Pogozheva A.V., Khotimchenko S.A.

Characteristics of the diet and nutritional status of workers at various industrial enterprises of the Sverdlovsk Region

79 Melikyan I.A., Akhmedov G.D., Gurevich K.G., Khanferyan R.A., Burgasova O.A., Nikityuk D.B., Zaborova V.A.

Features of nutrition of elderly patients with removable dental orthopedic constructions

DIET TREATMENT

85 Moskvicheva Yu.B., Gusev D.V., Tabeeva G.I., Chernukha G.E.

Evaluation of nutrition, body composition and features of dietetic counseling for patients with functional hypothalamic amenorrhea

92 Tsybikova G.Ts., Razuvaeva Ya.G., Toropova A.A., Nikolaev S.M.

Antimutagenic and antioxidant features of confectionery products containing the powder from the leaves of *Hippophae rhamnoides L.*

NUTRITION OF SPORTSMEN

98 Litvin F.B., Bruk T.M., Klochkova S.V., Kalosha A.I., Nikityuk D.B.

The use of a specialized food product based on fermented milk whey to enhance the adaptive potential of athletes (skiers-riders)

Для корреспонденции

Рябцева Светлана Андреевна – доктор технических наук, профессор кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»
 Адрес: 355000, г. Ставрополь, ул. Маршала Жукова, д. 9, корп. 7
 Телефон: (8652) 23-58-32, 23-39-43
 E-mail: ryabtseva07@mail.ru

Храмцов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О., Ахмедова В.Р., Родная А.Б., Маругина Е.В.

Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация

Prebiotics as functional food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification

Khramtsov A.G., Ryabtseva S.A., Budkevich R.O., Akhmedova V.R., Rodnaya A.B., Marugina E.V.

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь
 North-Caucasus Federal University, Stavropol

Целями данного обзора являются анализ современных представлений о пребиотиках как об одной из наиболее перспективных групп функциональных пищевых ингредиентов, определение проблем и тенденций развития исследований в этой области. Показаны предпосылки возникновения и этапы развития понятия «пребиотики», которое в настоящее время означает неперевариваемые пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и (или) биологическую активность одного или ограниченного числа представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности. Представлены критерии выбора пребиотиков и формулы определения пребиотического индекса. Описаны методы определения бифидогенных свойств функциональных пищевых продуктов, обогащенных пребиотическими микроорганизмами или пребиотическими веществами. Пребиотики классифицированы по нескольким признакам: природе и структуре, происхождению и источникам сырья, способу производства, области применения. Показано, что большинство исследователей считают пребиотиками только вещества углеводной природы, прежде всего неперевариваемые олигосахариды. Приведена краткая характеристика наиболее изученных пребиотиков: фруктанов, галактанов и лактулозы. Обобщена информация о технологических свойствах олигосахаридов-пребиотиков. Показано, что пребиотики относятся к быстрорастущим сегментам на мировом рынке функциональных ингредиентов, однако их производство и использование в России пока находятся на начальной стадии развития. Сформулированы основные задачи в сфере изучения пребиотиков: уточнение определения, совершенствование методов анализа их химического состава, исследования эффективности и механизмов влияния на кишечную микробиоту, особенно на взаимодействие в системе «макроорганизм–микробиота», с использованием современных молекулярно-генетических

Для цитирования: Храмцов А.Г., Рябцева С.А., Будкевич Р.О., Ахмедова В.Р., Родная А.Б., Маругина Е.В. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация // Вopr. питания. 2018. Т. 87. № 1. С. 5–17. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001.

Статья поступила в редакцию 02.03.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Khramtsov A.G., Ryabtseva S.A., Budkevich R.O., Akhmedova V.R., Rodnaya A.B., Marugina E.V. Prebiotics as functional food ingredients: terminology, choice and comparative evaluation criteria, classification. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 5–17. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10001. (in Russian)

Received 02.03.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

методов; научное обоснование возможности использования пребиотиков для профилактики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний. Для практической реализации этих задач необходима разработка новых экономически эффективных способов производства пребиотиков и синбиотиков, а также технологий пищевых продуктов с их использованием.

Ключевые слова: пребиотики, терминология, классификация, пребиотический индекс, бифидогенные свойства

The purpose of this review is to analyze current concepts of prebiotics as one of the most promising groups of functional food ingredients, identify problems and trends in the investigations in this area. The background for the emergence and development stages of the concept of «prebiotics» as non-digestible food substances that selectively stimulate the growth and (or) the biological activity of one or a limited number of representatives of the protective microflora of the human intestine, contributing to the maintenance of its normal structure and biological activity is shown. The criteria for selecting prebiotics and the formula for prebiotic index determining are presented. Methods for determining the bifidogenic properties of functional foods enriched with probiotic microorganisms or prebiotic substances are described. Prebiotics are classified according to several factors: nature and structure, origin and sources of raw materials, the method of production, the field of application. It is shown that most researchers consider prebiotics only as substances of carbohydrate nature, primarily indigestible oligosaccharides. A brief description of the most studied prebiotics (fructans, galactans and lactulose) is given. The information on technological properties of oligosaccharide-prebiotics is generalized. It is shown that prebiotics belong to the fast growing segments in the world market of functional ingredients, however their production and use in Russia is still at the initial stage of development. The main tasks in the field of prebiotics researches are defined: clarifying the definition, improving the methods for analyzing their chemical composition, study of the effectiveness and mechanisms of influence on the intestinal microbiota, especially on the interaction in the «macroorganism–microbiota» system using modern molecular genetic methods; scientific substantiation of the possibility of prebiotics using for the prevention and treatment of alimentary-dependent diseases. For the practical implementation of these tasks, it is necessary to develop new cost-effective methods for the production of prebiotics and synbiotics, as well as food technology with their use.

Keywords: prebiotics, terminology, classification, prebiotic index, bifidogenic properties

Состояние здоровья человека в значительной степени определяется структурой питания, поэтому организация производства и потребления функциональных пищевых продуктов является приоритетным направлением государственной политики РФ [1, 2]. При этом особое внимание должно уделяться вопросам создания пищевых продуктов, предназначенных для поддержания и восстановления нормальной кишечной микрофлоры.

Впервые идея о том, что обитающие в кишечнике человека микроорганизмы играют важную роль в сохранении здоровья человека, а потребление кисломолочных продуктов способствует активному долголетию, была высказана в начале XX в. выдающимся русским ученым, лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины И.И. Мечниковым [3]. В наше время эта идея получила мощное подтверждение и уникальное развитие. Симбионтная микрофлора, ассоциированная с макроорганизмом, рассматривается как часть единой экосистемы, своеобразный экстракорпоральный орган, который принимает прямое или опосредованное участие во всех биохимических процессах, поэтому нарушение

его деятельности приводит к различным заболеваниям. Сегодня известно, что нормальная микрофлора кишечника не только активно участвует в пищеварительном процессе и синтезе целого ряда биологически активных веществ и защищает организм хозяина от колонизации патогенными микробами, но также выполняет иммунорегуляторную функцию [4, 5].

На состав микрофлоры кишечника оказывают влияние генетика макроорганизма, возраст, условия окружающей среды и рацион питания. Согласно современным научным представлениям, в здоровом питании значимая роль отводится употреблению с пищей живых пробиотических микроорганизмов и неперевариваемых пищевых ингредиентов (пребиотиков), которые избирательно стимулируют рост полезных для здоровья бактерий в толстой кишке [4–8]. Как одна из наиболее перспективных групп функциональных пищевых ингредиентов пребиотики были успешно освоены рынком, объемы их производства в мире растут быстрыми темпами [9]. Однако в науке о питании до сих пор нет единства мнений по поводу терминологии, классификации и оценки эффективности их действия.

Цели данного обзора – анализ современных научных и официальных данных о пребиотиках, определение проблем и тенденций развития исследований в этой области.

Возникновение и развитие понятия «пребиотик»

Предпосылкой возникновения понятия пребиотиков стала идея бифидус-фактора. В 1960-е гг. так был назван компонент женского молока, который стимулировал развитие бифидобактерий в кишечнике ребенка, причем F. Retuely обнаружил это свойство также и у лактулозы – синтетического дисахарида, полученного путем изомеризации лактозы [10, 11]. В 1970–1980-е гг. японские исследователи доказали, что галакто- и фруктоолигосахариды (ФОС) также оказывают бифидогенный эффект [12]. Позже было установлено, что бифидус-фактор женского молока представляет собой сложный комплекс различных олигосахаридов и гликанов [13].

Со временем бифидус- (или бифидогенными) факторами стали называть вещества, которые способствовали росту бактерий рода *Bifidobacterium* не только *in vivo*, но и *in vitro*. Накапливались данные исследований и об их стимулирующем действии на других полезных обитателей кишечника, а также на экзогенные пробиотические микроорганизмы, оказывающие при потреблении с пищей благотворный эффект на макроорганизм за счет коррекции ассоциированной с ним кишечной микрофлоры [4, 6]. Производство и потребление пробиотических продуктов ежегодно увеличивается [8, 9]. Однако со временем стали возникать вопросы о выживаемости и приживаемости пробиотических микроорганизмов в кишечнике, их чужеродности индивидуальной микробиоте хозяина и общей эффективности их применения [4, 6, 7]. Для решения этих проблем усилился поиск веществ, которые могли бы стимулировать пролиферацию собственных полезных микроорганизмов хозяина, и термина для их обозначения.

Термин «пребиотик» был введен в 1995 г. G. Gibson и M. Roberfroid для обозначения неперевариваемого пищевого ингредиента, который благотворно влияет на здоровье хозяина, выборочно стимулируя рост и/или активность одного или нескольких видов бактерий в толстой кишке [14]. В дальнейшем это определение несколько раз уточнялось без существенных изменений [15–18]. Были предприняты попытки конкретизировать эти ингредиенты и стимулируемые ими виды бактерий, а пребиотиком назвать углевод, который изменяет количество бактерий в толстой кишке, наиболее важных для здоровья человека, включая бифидобактерии, бактероиды, лактобациллы и клостридии [19, 20]. Однако с учетом появления новых данных о составе и функциях микробиоты желудочно-кишечного тракта, а также о веществах неуглеводной природы с пребиотическим эффектом, можно предположить, что в науке сохранится более общая трактовка термина, согласно которой пребиотиком называется селективно ферментируемый ингредиент, потребление которого приводит к специфическим изменениям в составе и/или

деятельности кишечной микробиоты и таким образом приносит пользу здоровью хозяина [20].

Понятие «пребиотик» было быстро воспринято научной общественностью: количество цитирований базовой работы G. Gibson и M. Roberfroid [14] в сети Web of Science к 2015 г. превысило 2500 [21]. Количество публикаций с термином «prebiotic» в системе PubMed последние 10 лет быстро росло и достигло 698 в 2016 г. (рис. 1).

Результатами исследований последнего десятилетия, полученными с использованием методов молекулярной биологии, метагеномики, протеомики и гликомики, обосновывается необходимость совершенствования определения и классификации пребиотиков. Например, в работе [22] предлагается рассматривать пребиотики как неперевариваемые в верхних отделах пищеварительного тракта углеводы, которые ферментируются бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот в качестве конечных продуктов. Другие исследователи, признавая необходимость дальнейшей работы над определением, подчеркивают сложность состава кишечной микробиоты, недостаточное понимание взаимодействия разных видов и штаммов при метаболизме пребиотиков, неопределенности понятий полезных и вредных микроорганизмов, а также проблем с измерением пользы для здоровья [21, 23].

Возможно, отсутствие единого мнения по терминологии в научной среде привело к тому, что во многих странах мира понятие пребиотиков не стандартизовано. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2006 г. разработало специальное руководство для промышленности по комплементарным и альтернативным медицине продуктам, включая пребиотики [24]. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) использует для идентификации пребиотиков определение Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г., в котором они описаны как пищевые компоненты, которые приносят пользу здоровью хозяина, связанную с изменением микробиоты [17]. В Японии, которая является мировым лидером в об-

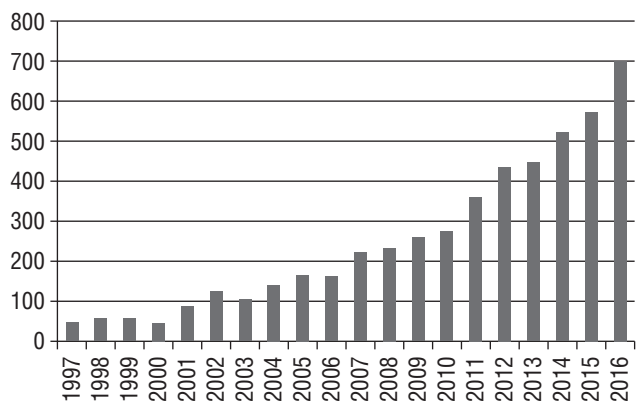


Рис. 1. Количество публикаций со словом «prebiotic» в PubMed по годам (данные на 01.03.2017)

ласти функционального питания, термин «пребиотик» не используется в стандартах, однако олигосахариды, пищевые волокна и другие полисахариды определяются как «продукты питания для модификации условий желудочно-кишечного тракта» и рассматриваются в качестве продуктов для здорового питания (Foods for Specified Health Uses, FOSHU) [25, 67].

Что касается России, в соответствии с ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения», пребиотик – это «физиологически функциональный пищевой ингредиент в виде вещества или комплекса веществ, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу человеком в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате избирательной стимуляции роста и/или повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника».

Заметим, что в данном определении приведено важнейшее требование – благоприятное воздействие на организм – и определен его механизм, связанный с избирательной стимуляцией роста и/или повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника. Наиболее точно классическим представлениям о пребиотиках соответствует, на наш взгляд, определение в ГОСТ Р 56201-2014 «Продукты пищевые функциональные. Методы определения бифидогенных свойств» [69]: «Пребиотические вещества – это неперевариваемые пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и/или биологическую активность одного или ограниченного числа представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности».

Возможно, при пересмотре определений можно было бы учесть, что в научной литературе в настоящее время вместо термина «микрофлора» все чаще используют термины «микробиота» или «микробиом».

Критерии выбора и методы сравнительной оценки эффективности пребиотиков

К основным критериям выбора пребиотиков изначально относили триаду «resistant – fermentation – selective stimulation», т.е. устойчивость к кислой среде желудка, ферментам в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и адсорбции в тонкой кишке; ферментируемость кишечной микрофлорой с выборочной стимуляцией роста и/или активности полезных для здоровья кишечных бактерий [14, 15]. M. Roberfroid в 2007 г. отметил, что этим 3 критериям точно соответствуют только инулин и трансгалактоолигосахариды, однако признал, что лактулоза также имеет статус пребиотика [26].

Уточненный перечень характеристик пищевых ингредиентов, которые рассматриваются в качестве пребиотиков, выглядит следующим образом [18, 27–29]: они не должны расщепляться и всасываться в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; пребиотики должны расщепляться ферментами микроорганизмов в толстой кишке

и избирательно стимулировать рост бифидо- и/или лактобактерий, оказывая положительное влияние на состав кишечной микробиоты; продукты их ферментации должны оказывать благотворное влияние и/или системное действие на организм хозяина; пребиотики должны быть технологически устойчивы при производстве пищевых продуктов.

Для количественной оценки функциональной активности *in vivo* и сравнения пребиотиков M. Roberfroid в 2007 г. предложил понятие «пребиотический индекс», который рассчитывается как увеличение бифидобактерий, выраженное абсолютным количеством (N) новых колониеобразующих единиц на 1 г фекалий (E), разделенным на дневную дозу пребиотика в граммах (A) [26]. Такой метод расчета пребиотического индекса позволяет оценить только одну сторону влияния пребиотиков – стимулирование пролиферации бифидобактерий, хотя, безусловно, это ассоциируется с большинством положительных эффектов общего характера в организме.

Другие исследователи предложили более сложную формулу расчета пребиотического индекса [30]:

$$PI = (Bif/Total) - (Bac/Total) + (Lac/Total) - (Clos/Total), \quad (1)$$

где PI – пребиотический индекс; Bif – отношение количества бифидобактерий в образце кала на момент исследования (после приема пребиотиков) к исходному количеству; Total – общее количество бактерий; Bac – отношение количества бактероидов в образце кала на момент исследования к исходному количеству; Lac – отношение количества лактобацилл в образце кала на момент исследования к исходному количеству; Clos – отношение количества клостридий в образце кала на момент исследования к исходному количеству.

В формуле (1) учтена роль представителей микробиоты, относимых к четырем родам бактерий (двум полезным – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и двум потенциально вредным – *Bacteroides* и *Clostridium*), а также общего количества бактерий в кале. Недостатком можно считать то, что в этом случае не рассматривается влияние такого важного фактора, как концентрация пребиотика, а понятие пребиотического индекса становится более сложным для понимания. Кроме того, не все бактероиды являются патогенными, они относятся к микроорганизмам с невыясненным статусом [18, 29].

Анализ данных расчета пребиотического индекса по формуле (1), приведенных в работе [30], позволяет говорить о существенном влиянии на этот показатель не только вида олигосахаридов, но и таких факторов, как время ферментации и pH среды развития микроорганизмов.

Авторы статьи [28] приводят упрощенную формулу расчета пребиотического индекса, которая, однако, не учитывает общее количество бактерий и концентрацию вводимого пребиотика:

$$PI = Bf_t/Bf_0 - Bac_t/Bac_0 + Lac_t/Lac_0 - Cl_t/Cl_0, \quad (2)$$

где Bf_t – количество бифидобактерий после введения пребиотика; Bf_0 – исходное количество бифидобакте-

рий; Bac_t – количество бактериоидов после введения пребиотика; Bac_0 – исходное количество бактериоидов; Lac_t – количество лактобацилл после введения пребиотика; Lac_0 – исходное количество лактобацилл; Cl_t – количество клостридий после введения пребиотика; Cl_0 – исходное количество клостридий.

В России с целью обеспечения научно обоснованного подхода к рекомендуемым уровням содержания в составе специализированных пищевых продуктов (СПП) и биологически активных добавок (БАД) к пище для взрослых людей пищевых и биологически активных веществ разработаны методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04 «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ» [68]. В этом документе, который в дальнейшем был использован для разработки Приложения 5 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору [69], введены понятия адекватного уровня потребления (АУП) и верхнего допустимого уровня потребления (ВДУП). АУП определяется как уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, установленный на основании расчетных или экспериментально определенных величин, или оценок потребления пищевых и биологически активных веществ группой/группами практически здоровых взрослых людей (с использованием эпидемиологических методов), для которых данное потребление (с учетом показателей состояния здоровья) считается адекватным. ВДУП – наибольший уровень суточного потребления пищевых и биологически активных веществ, который не представляет опасности развития неблагоприятных воздействий на показатели состояния здоровья практически у всех лиц (конкретной группы) из общей популяции. Например, АУП для лактулозы как биологически активного вещества составляет 2 г, ВДУП – 10 г, такие же уровни потребления предусмотрены для лактита [68, 69].

Важно, что для обеспечения функциональной эффективности биологически активных веществ их содержание в суточной порции СПП или БАД к пище, указываемое в рекомендациях по применению, должно составлять не менее 15% от АУП и не превышать ВДУП [69].

Методы определения бифидогенных свойств функциональных пищевых продуктов, обогащенных пробиотическими микроорганизмами или пребиотическими веществами, включены в ГОСТ Р 56201-2014, разработанный специалистами ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [70]. Метод оценки *in vitro* 1 основан на выявлении чувствительности к воздействию функционального пищевого продукта тест-штаммов микроорганизмов – представителей популяций защитной микрофлоры кишечника человека родов *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и вида *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью. В случае достоверного превышения количества тест-культур микроорганизмов в средах с анализируемым продуктом в сравнении с контролем на $1,0 \text{ lg КОЕ/см}^3$ и более делается вывод

о стимулирующем бифидогенном действии функционального пищевого продукта в модели *in vitro* 1 [70]. Преимущества метода – относительная простота, учет влияния функционального пищевого продукта на развитие ведущих представителей защитной микрофлоры кишечника человека. Однако этот метод не позволяет судить о пребиотической активности испытуемых веществ *in vivo*, так как непонятно, доходят ли они до толстой кишки в нерасщепленном виде.

Этот недостаток в какой-то степени преодолевается при использовании метода оценки *in vitro* 2, который предусматривает изучение воздействия функциональных пищевых продуктов на степень выживания представителей защитной микрофлоры в экспериментальной модели *in vitro* в условиях, имитирующих процесс пищеварения в полости желудка и верхнего отдела тонкой кишки человека. В этом случае воздействие функционального пищевого продукта на представителей защитной микрофлоры оценивают по степени выживания бактериальных популяций тест-штаммов при их инкубации в модельных средах с последовательным переносом инокулятов из сред, имитирующих параметры желудка, в среды с параметрами верхнего отдела тонкой кишки, а также по степени выраженности функциональных свойств тест-культур (антагонизм). Наличие у функционального пищевого продукта бифидогенных свойств признают при обнаружении индекса выживаемости, достоверно подтверждающего выживание на конечном этапе в модели тонкой кишки более чем 60% от исходного количества тест-микроорганизмов *Bifidobacterium* spp., внесенных в модель желудка, и при выявлении у них кислотообразующей способности, которая соответствует исходной или более высокой степени, но составляет значения не выше чем 4,8 ед. рН среды культивирования [70].

Более точным (хотя и более трудоемким) можно считать метод оценки бифидогенных свойств функционального пищевого продукта в условиях *in vivo*, который проводят на основании изучения видового состава и количественных уровней основных защитных популяций нормальной микрофлоры кишечника и их функциональной активности. Для этого производят посев содержимого толстой кишки лабораторных животных, получавших функциональный пищевой продукт с кормом, при сравнении с интактными контрольными животными. В ходе исследования проводят изучение защитных популяций микрофлоры (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., лактозоферментирующих бактерий семейства *Enterobacteriaceae*), а также комменсальных и транзитных (условно-патогенных) представителей микробиоты (цитратположительных *Enterobacteriaceae*, стрептококков, *Enterococcus* spp., *Bacteroides* spp., сульфитредуцирующих клостридий, бактерий рода *Proteus*, *Staphylococcus* spp. и *S. aureus*, дрожжей и плесневых грибов) на соответствующих дифференциально-диагностических и селективных средах [70]. Метод позволяет учитывать влияние функционального продукта на широкий спектр полезных и вредных микроорганизмов кишечника.

Можно предположить, что дальнейшее совершенствование методов количественной оценки и сравнения эффективности пребиотиков, включая определение пребиотического индекса, будет происходить с учетом всех важных факторов на основе новых достижений в области изучения микробиома человека.

Классификация пребиотиков

Пребиотики можно классифицировать по нескольким признакам: природе и структуре, происхождению и источникам сырья, способу производства, области применения. Основным критерием является химическое строение молекул пребиотиков, которое определяет их резистентность к перевариванию в пищеварительном тракте и способность к ферментации определенными группами бактерий кишечника.

Согласно примечанию к определению пребиотиков в ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения» основными видами пребиотиков являются ди- и трисахариды, олиго- и полисахариды, многоатомные спирты, аминокислоты и пептиды, ферменты, органические низкомолекулярные и ненасыщенные высшие жирные кислоты, антиоксиданты, полезные для человека растительные и микробные экстракты и др. Приведенный перечень разнообразных веществ не совсем соответствует классическим представлениям о пребиотиках [14–21]. В то же время следует отметить, что в научных кругах пока нет единства мнений по вопросу классификации пребиотиков. В ряде работ [4, 31–33] встречается упоминание о веществах белковой природы (аминокислотах, пептидах), витаминах, полиолах как о бифидогенных факторах или пребиотиках, однако исследования чаще всего проводили *in vitro*, а доказательств пребиотического эффекта *in vivo* пока недостаточно. Большинство исследователей считают пребиотиками только вещества углеводной природы, прежде всего так называемые неперевариваемые олигосахариды (короткоцепочечные углеводы с количеством мономеров от 2 до 10).

В обзоре [34] впервые в систематизированном виде были описаны свойства и методы получения бифидогенных олигосахаридов, которые отличаются длиной цепочек мономеров и их химической структурой, включая следующие 12 классов:

- галактоолигосахариды (ГОС);
- лактулоза;
- лактосахароза;
- ФОС;
- палатинозоолигосахариды;
- гликозилсахароза;
- мальтоолигосахариды;
- изомальтоолигосахариды;
- циклодекстрины;
- соевые олигосахариды;
- гентиоолигосахариды;
- ксилоолигосахариды.

Позже вышеприведенный перечень пребиотиков дополнился ферментируемыми полисахаридами (растворимыми пищевыми волокнами) – пектином, резистентным крахмалом, агаром и их производными, причем перечень веществ-пребиотиков значительно варьирует в разных работах [4, 6–8, 12–16, 19, 20, 22, 26–40].

К классическим пребиотикам с доказанными в многочисленных исследованиях положительными эффектами на здоровье, давно и широко применяемым в пищевой промышленности, а также в фармацевтике, можно отнести фруктаны, галактаны и лактулозу. В отдельных публикациях в качестве пребиотиков, кроме вышеупомянутых веществ, рассматриваются маннаноолигосахариды, глюкоолигосахариды, пектоолигосахариды, меллибиозоолигосахариды, N-ацетилхитоолигосахариды, олигосахариды женского молока, камеди, производные резистентного крахмала, олигодекстраны, ксантановые, альгинатные и агаровые олигосахариды, сорбит, мальтит, лактит; тагатоза, стахиоза, раффиноза, рамноза, арабиноза; пептиды (в частности из лактоферрина), лактобионовая кислота, полифенолы.

Классификация пребиотиков по химической структуре приведена на рис. 2 (в схему, разработанную по источникам [4, 6–8, 12–16, 19, 20, 22, 26–40], включены только основные группы пребиотиков).

Учитывая огромный объем информации, целесообразно рассмотреть физико-химические свойства, особенности влияния на здоровье человека и направления применения различных пребиотиков в отдельных статьях. В данной работе приведем лишь краткую характеристику наиболее изученных, общепризнанных пребиотиков.

Фруктаны – невосстанавливающие углеводы, состоящие из остатков D-фруктозы, связанных между собой (2-1) β-гликозидной связью, и одной молекулы D-глюкозы. В группу фруктанов-пребиотиков включают инулин, олигофруктозу и ФОС.

Инулин – это запасный полисахарид растений, главным образом семейства сложноцветных. Содержится в корнях и клубнях, в качестве сырья для получения инулина в промышленности используют цикорий и топинамбур. Различают низкомолекулярные (средняя степень полимеризации 10 и ниже) и высокомолекулярные (средняя степень полимеризации 20 и выше) инулины. Низкомолекулярные инулины – это аморфные слегка сладковатые вещества, которые растворяются даже в холодной воде, высокомолекулярные имеют кристаллическую структуру и нейтральный вкус, с трудом растворяются даже при кипячении. Полученные из инулина низкомолекулярные фракции называют олигофруктозой [42, 43].

Инулин – наиболее широко используемый в промышленных условиях пребиотик в мире, годовой объем его производства превышает 140 тыс. тонн в год. В пищевой промышленности инулин применяют не только как функциональный ингредиент, но и как жирозаменитель, стабилизатор эмульсий и аэрированных продуктов

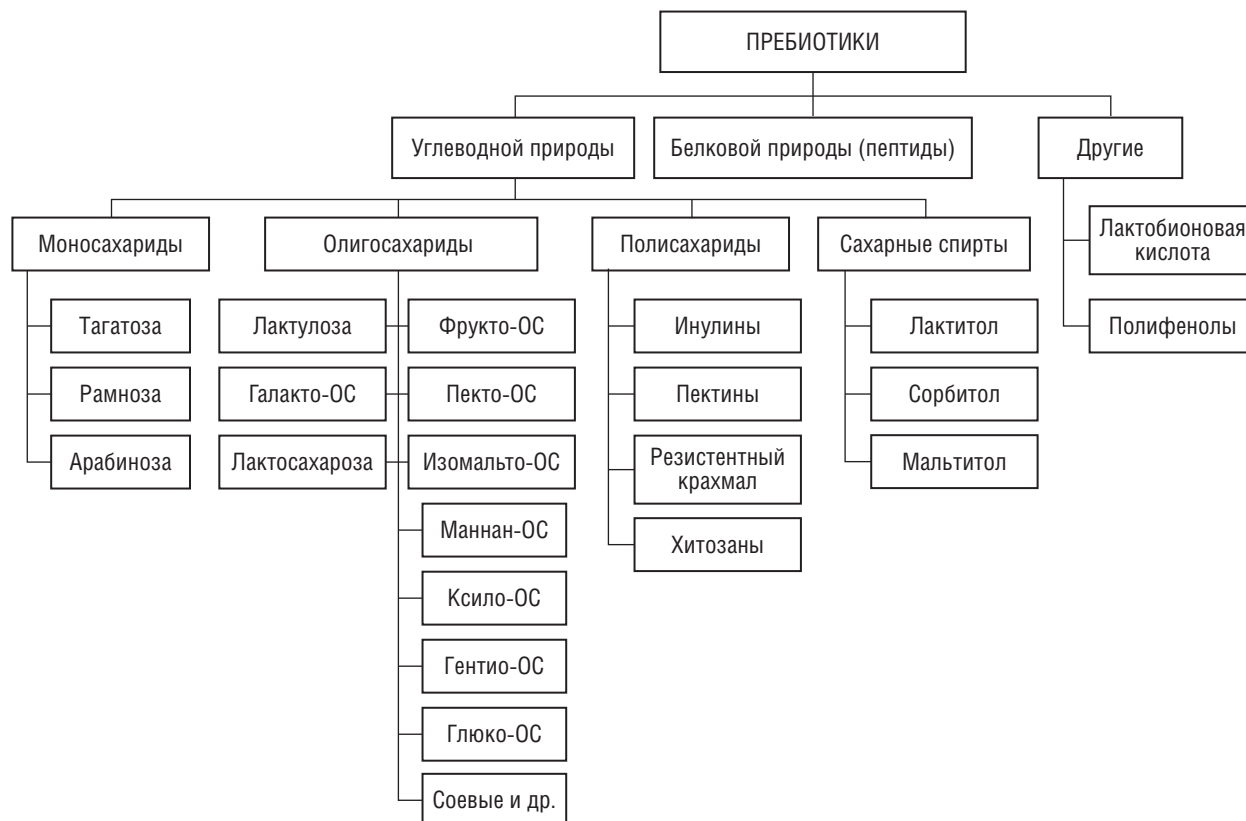


Рис. 2. Классификация пребиотиков по химической структуре (ОС – олигосахариды)

[41, 43]. В медицинской практике инулин рекомендован как низкокалорийная альтернатива сахару при различных заболеваниях (диабет, ожирение и т.д.).

Существуют 2 способа промышленного производства ФОС: гидролиз водного экстракта инулина и ферментативный синтез из сахарозы с использованием бактериальной или грибной трансферазы. Промышленные препараты ФОС обычно содержат 25–30% трисахаридов 1-kestозы, 10–15% тетрасахарида нистозы и 5–10% пентасахаридов фруктозилнистозы, а также глюкозу, фруктозу и сахарозу. ФОС также активно используются в различных пищевых продуктах в качестве низкокалорийного подсластителя с функциональными свойствами. ФОС применяется в йогуртах для улучшения их органолептических и функциональных свойств. В качестве пребиотика ФОС в комбинации с ГОС используется в смесях для детского и геродического питания [44, 45].

Анализ рынка фруктанов в России показывает низкий уровень темпов роста потребления инулина за последние 5 лет, причем спрос на инулинсодержащие добавки в основном обеспечивается зарубежными фирмами. Более того, в условиях ухудшения макроэкономической ситуации спрос на инулин на российском рынке снижается [46].

Галактаны (ГОС и трансгалактоолигосахариды) – это углеводы с общей формулой Gal-(Gal) $_n$ -Glc, которые

состоят из 2–10 остатков галактозы, соединенных преимущественно β -(1-4) и β -(1-6) связями, и конечного остатка глюкозы, соединенного α -(1-4) связью. Промышленно производимые сиропы ГОС содержат три-, тетра-, пента- и гексасахариды, причем доля каждой фракции тем меньше, чем больше молекулярная масса углевода. ГОС получают из лактозы с использованием фермента β -галактозидазы (лактазы, Е.С. 3.2.1.23). Этот фермент при высоких концентрациях лактозы катализирует гликозилтрансферазные реакции и использует лактозу в качестве донора гликозильного остатка для переноса галактозы на другие молекулы лактозы, выступающие в качестве акцепторов [47–49].

В работах [50, 51] на основе анализа патентной информации выделены и подробно описаны 3 направления получения ГОС из лактозосодержащего сырья:

- ферментативная реакция трансгликозилирования, катализируемая ферментом β -галактозидазой (широко используется в промышленном производстве препаратов ГОС);
- микробная трансформация с применением микроорганизмов, продуцирующих ферменты с трансгликозилирующей активностью;
- химический синтез, основанный на использовании в качестве катализаторов минеральных кислот.

ГОС хорошо растворимы в воде, стабильны при низких pH, устойчивы к высокой температуре, поло-

жительно влияют на консистенцию и вкус пищевых продуктов. Благодаря этому ГОС могут применяться в различных молочных продуктах (сухом и питьевом молоке, мороженом, сырах, кисломолочных напитках), фруктовых соках, детском питании, кашах, хлебе, кондитерских изделиях, пищевых добавках, про- и пребиотических продуктах [47, 49]. К сожалению, несмотря на отдельные отечественные разработки в этой области [52, 53] в России производство и применение ГОС пока не налажено.

Лактулоза – дисахарид, состоящий из остатков галактозы и фруктозы, соединенных 1-4-связью; название по современной номенклатуре – 4-О-β-D-галактопиранозил-D-фруктоза, или в сокращенной форме β-D-Gal-(1-4)-β-D-Fru. Лактулоза представляет собой белое кристаллическое вещество, не имеющее запаха, хорошо растворимое в воде и сладкое на вкус (0,5–0,6 от сладости сахарозы). В основе получения лактулозы лежит изомеризация лактозы, в результате которой происходит внутримолекулярная перегруппировка глюкозного остатка во фруктозный. Развитие технологии лактулозы было связано как с совершенствованием катализаторов реакции изомеризации, так и методов выделения лактулозы из реакционной смеси. Новые способы получения лактулозы основаны на современных электрохимических, мембранных и биотехнологических методах [54–57].

Лактулоза внесена в список основных лекарственных средств ВОЗ [71] и чаще всего используется как слабительное средство, а также проявляет эффективность при ряде состояний, связанных с патологическими нарушениями кишечной микробиоты и проницаемости стенки кишечника (энцефалопатия при печеночной недостаточности, кишечные инфекции) [54]. Расширяется применение лактулозы в пищевой отрасли, в том числе при производстве кондитерских изделий, напитков, пищевых продуктов для диетического и диабетического питания, БАД к пище в качестве низкокалорийного подсластителя с функциональными свойствами. Однако основное направление применения лактулозы как пищевого пребиотического компонента – производство функциональных кисломолочных продуктов [58–60]. Лактулоза является единственным пребиотиком, который производится в России в виде сиропа путем переработки молочной сыворотки [61].

Возвращаясь к вопросу о классификации пребиотиков, можно добавить, что их можно разделить на имеющие природное происхождение (например, инулин, пектин, соевые олигосахариды, выделяемые из растительного сырья) и синтетические (производные лактозы лактулоза, ГОС, лактит, лактосахароза, лактобионовая кислота, в производстве которых используется сырье животного происхождения; изомальтоолигосахариды, олигофруктоза и другие, получаемые путем обработки углеводов растительного сырья). К основным методам производства пребиотиков относятся прямая экстра-

кция из растений (инулин, соевые олигосахариды, пектоолигосахариды), гидролиз природных полисахаридов (ксило- и изомальтоолигосахариды), ферментативный синтез (фруктоолигосахариды, лактосахароза, галактоолигосахариды) и химический синтез (лактuloза, лактитол).

Пребиотики используются в мире в производстве следующих групп пищевых продуктов, включая специализированные и обогащенные [27, 28, 48, 56, 58, 62]:

- молочные продукты;
- напитки;
- спреды;
- смеси для детского питания;
- каши;
- хлебобулочные изделия, конфеты, шоколад, жевательная резинка;
- суповые концентраты;
- соусы и приправы;
- мясные продукты.

К основным технологическим свойствам олигосахаридов, способным влиять на качественные характеристики продуктов и их привлекательность для потребителя, относятся [34, 42, 45, 48, 56]:

- сладость (около 0,3–0,6 от сладости сахарозы);
- низкая калорийность (1–2 ккал/г);
- способность увеличивать вязкость и улучшать консистенцию продуктов;
- способность повышать выживаемость заквасочной микрофлоры при длительном хранении и замораживании (криопротекторные свойства).

Перечисленные свойства позволяют применять пребиотики не только как функциональные, полезные для здоровья добавки, но и в качестве низкокалорийных подсластителей для замены сахара, текстурирующих и стабилизирующих агентов, а также для увеличения сроков годности продуктов с технологической микрофлорой.

Тенденции и проблемы в области исследования пребиотиков

Концепция пребиотиков является относительно новой в науке о функциональном питании и продолжает развиваться с использованием достижений молекулярной генетики, метагеномики, метаболомики, гликомики, аналитической химии. Новые методы могут помочь в понимании механизмов действия и разработке общепринятого определения пребиотиков. Согласованное в научном сообществе определение пребиотиков необходимо для разработки стандартов как в отдельных странах, так и международных, а также для информирования широкого круга заинтересованных лиц, включая производителей и потребителей пребиотиков [6, 7, 21].

Распространение знаний о правильном питании и полезных для здоровья функциональных ингредиентов среди населения связано с рекламой, которая

убеждает нас в том, что пребиотики являются «пищей для пробиотиков». С научной точки зрения это правильно только по отношению к синбиотикам, представляющим собой комбинацию про- и пребиотиков, в которой про- и пребиотики оказывают взаимно усиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека (ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения»). Следует подчеркнуть, что данное определение не носит регламентирующего характера, и взаимно усиливающее воздействие комбинации про- и пребиотиков должно быть доказано.

Концепция синбиотиков является многообещающей, однако в ряде публикаций последних лет показано, что далеко не все пре- и пробиотические пары хорошо работают вместе. К новым направлениям относится комбинирование разных пребиотиков, а также пребиотиков и неперевариваемых пищевых волокон [7, 29, 32, 38, 63].

Методы исследований механизма действия пребиотиков на организм человека – одна из острых проблем современной науки о питании. В этом плане представляет интерес информация о разработанной в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» системе «Нутритест-ИП-3», которая позволяет проводить высокотехнологичную комплексную индивидуальную диагностику нарушений пищевого статуса пациента, в том числе на основе методов метаболомного анализа и оценки состояния микробиоценоза кишечника, что может быть использовано для изучения пребиотических эффектов [64].

Применение короткоцепочечных олигосахаридов может вызывать некоторые нежелательные для потребителей эффекты: спазмы в животе, метеоризм и осмотическую диарею. Данная проблема заставляет ученых вести поиск альтернативных пищевых ингредиентов, обладающих пребиотическими свойствами. В частности представляют интерес исследования, посвященные механизмам стимуляции неспецифической резистентности при пероральном потреблении природных или синтетических пептидов, которые устойчивы к протеазам желудочно-кишечного тракта и могут участвовать в белковом обмене защитных представителей микробиоты толстой кишки [31].

Даже при неразрешенных окончательно проблемах с определением, стандартизацией и побочными эффектами пребиотики считаются самым быстрорастущим сегментом на глобальном рынке функциональных ингредиентов. В 2012 г. объем мирового рынка пребиотиков оценивался в 2,3 млрд долларов, совокупный темп среднегодового роста мирового рынка за 2007–2013 гг. составил 10,4%. Global Industry Analysts прогнозирует, что мировые продажи продуктов с пребиотиками к 2018 г. вырастут до 5 млрд долларов. Потенциал роста рынка к 2018 г. обеспечат пищевая индустрия (82% спроса), а также рынки диетических добавок и кормов для животных [9, 46, 65].

Решить эти проблемы можно только на основе взаимодействия ученых разных стран. Сотрудничество в области изучения пребиотиков в значительной мере обеспечивается функционированием двух международных организаций – International Life Sciences Institute (ILSI) и International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) [7, 29].

Целью ежегодных встреч ученых под эгидой ISAPP является обмен информацией о последних достижениях и проблемах в области исследований микробиоты и микробиома, пробиотиков и пребиотиков. Основными темами конференций и публикаций последних лет были обсуждение законодательных барьеров для производства и применения про- и пребиотиков; методы изучения механизмов их действия, включая метаанализы экспериментальных данных, а также влияние про- и пребиотиков на развитие таких распространенных патологий, как ожирение и диабет, непереносимость лактозы, депрессия, неврозы и нарушения когнитивных функций [7, 29, 66].

Анализ публикаций последних лет позволяет выделить следующие основные задачи и направления развития исследований пребиотиков:

- стандартизация определения, характеристик, методов анализа химического состава, исследований эффективности;
- исследование механизмов влияния пребиотиков на состав и функции кишечной микробиоты, особенно на взаимодействие в системе «макроорганизм–микробиота» и ингибирование патогенов *in vivo*, с использованием современных молекулярно-генетических методов;
- научное обоснование возможности использования пребиотиков для профилактики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний, включая пищевые отравления и инфекции, обусловленные пищей, остеопороз, метаболический синдром и ожирение, а также онкологические, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения деятельности мозга.

К сожалению, в России рынок пребиотиков пока находится на начальной стадии развития, которой соответствуют отсутствие собственного крупного промышленного производства этих функциональных ингредиентов, узкий ассортимент (инулин, фруктоолигосахариды, лактулоза) и узкий спектр применения пребиотиков в пищевых отраслях (в основном для производства кисломолочных продуктов и напитков) [46, 61, 65].

С точки зрения практической реализации концепции пребиотиков в нашей стране перспективным направлением является разработка новых экономически эффективных способов их производства, а также создание технологий для наиболее востребованных пищевых продуктов с использованием пребиотиков и синбиотиков, предназначенных для поддержания нормальной микробиоты кишечника и профилактики заболеваний, связанных с ее нарушениями.

Сведения об авторах

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь):

Храмцов Андрей Георгиевич – академик РАН, доктор технических наук, профессор кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем

E-mail: akhramtcov@ncfu.ru

Рябцева Светлана Андреевна – доктор технических наук, профессор кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем

E-mail: ryabtseva07@mail.ru

Будкевич Роман Олегович – кандидат биологических наук, доцент, заведующий НИЛ «Нанобиотехнология и биофизика»

E-mail: budkev@mail.ru

Ахмедова Валида Рафиг – кандидат технических наук, инженер Центра биотехнологического инжиниринга

E-mail: akhmedova-378@mail.ru

Родная Анастасия Борисовна – кандидат технических наук

E-mail: arodnaya@yandex.ru

Маругина Елена Валерьевна – аспирант кафедры прикладной биотехнологии Института живых систем

E-mail: nokzam@mail.ru

Литература

- Об основах государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года: Распоряжение Правительства РФ от 25.10.2010 № 1873-р // Российская газета. 03.11. 2010. С. 19.
- Тутельян В.А., Шарфетдинов Х.Х., Погожева А.В. и др. Анализ нормативно-методической базы по организации лечебного питания в медицинских организациях Российской Федерации // Вопр. питания. 2013. Т. 82, № 3. С. 20–28.
- Мечников И.И. Этюды оптимизма (1907). М.: Наука, 1988. 328 с.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 т. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ, 2001. 288 с.
- Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии // Клин. мед. 2013. № 1. С. 4–11.
- Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Concise Monographs Series. Washington, 2013. P. 1–32.
- Venema K., do Carmo A.P. Probiotics and Prebiotics: Current Research and Future Trends. The Netherlands and Instituto Federal do Espirito Santo, Soteco, Brazil: Caister Academic Press, 2015. 508 p.
- Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты // Вопр. питания. 1999. № 1. С. 32–40.
- Функциональные продукты: тенденции и перспективы [Электронный ресурс]: Бизнес пищевых ингредиентов online. М., 2015. URL: <http://www.bfi-online.ru/aviews/index.html?msg=4155&kk=> (дата обращения: 09.10.16).
- Gyorgy P., Norris R.F., Rose S.R. Bifidus factor. I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor // Arch. Biochem. Biophys. 1954. Vol. 48. P. 193–201.
- Petuely F. Der Bifidusfactor // Dtsch. Med. Wochenschr. 1957. Bd 82. S. 1957–1960.
- Hidaka H., Tashiro Y., Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health // Bifidobact. Microflora. 1991. Vol. 10. P. 65–79.
- Coppa G.V., Bruni S., Morelli L. et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides // J. Clin. Gastroenterol. 2004. Vol. 38, suppl. 6. P. S80–S83.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. 1995. Vol. 125. P. 1401–1412.
- Reid G., Sanders M.E., Gaskins H.R. et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics // J. Clin. Gastroenterol. 2003. Vol. 37. P. 105–118.
- Gibson G.R., Probert H.M., Loo J.V. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics // Nutr. Res. Rev. 2004. Vol. 17. P. 259–275.
- Pineiro M., Asp N.G., Reid G. et al. FAO technical meeting on prebiotics // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42. P. S156–S159.
- Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A. et al. Dietary prebiotics: current status and new definition // Food Sci. Technol. Bull. Funct. Foods. 2010. Vol. 7. P. 1–19.
- Olano-Martin E., Gibson G.R., Rastall R.A. Comparison of the in vitro bifidogenic properties of pectins and pecticoligosaccharides // J. Appl. Microbiol. 2002. Vol. 93. P. 505–511.
- Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R. et al. Fermentation properties of gentio-oligosaccharides // Lett. Appl. Microbiol. 2000. Vol. 32. P. 156–161.
- Hutkins R.W., Krumbeck J.A., Bindels L.B. et al. Prebiotics: why definitions matter // Curr. Opin. Biotechnol. 2016. Vol. 37. P. 1–7.
- Bird A.R., Conlon M.A., Christophersen C.T. et al. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics // Benef. Microbes. 2010. Vol. 1. P. 423–431.
- Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D. et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 12. P. 303–310.
- FDA Guidance for Industry on Complementary and Alternative Medicine Products and their Regulation by the Food and Drug Administration / Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, 2006.
- Food for Specified Health Uses (FOSHU) [Electronic source]: Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Tokyo, 2010. URL: <http://www.mhlw.go.jp/%20english/topics/foodsafety/fhc/02.html> (date of access: 09.10.2016).
- Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited // J. Nutr. 2007. Vol. 137, N 3. P. 830S–837S.
- Wang Y. Prebiotics: Present and future in food science and technology // Food Res. Int. 2009. Vol. 42. P. 8–12.
- Tymczynszyn E.E., Santos M.I., Costa M.C. et al. History, synthesis, properties, applications and regulatory issues of prebiotic oligosaccharides // Carbohydrates Applications in Medicine. Kerala, India, 2014. P. 127–154.
- Petschow B., Dore J., Hibberd P. et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2013. Vol. 1306. P. 1–17.
- Palframan R., Gibson G.R., Rastall R.A. Development of a quantitative tool for the comparison of the prebiotic effect of dietary oligosaccharides // Lett. Appl. Microbiol. 2003. Vol. 37. P. 281–284.
- Шевелева С.А., Батищева С.Ю. Характеристика бифидогенных свойств коллагенового сырья // Вопр. питания. 2012. № 1. С. 13–23.

32. Rastall R.A., Gibson G.R. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2015. Vol. 32. P. 42–46.
33. Timmermanns E. Nutritional significance of lactose and lactulose-derived products // *Proceedings of the 3 Int. «The Importance of Whey and Whey Components in food and Nutritional».* 2001. P. 335–346.
34. Modler H.W., Birlouez I., Holland S. et al. Oligosaccharides and probiotic bacteria // *Bull. IDF.* 1996. Vol. 313. P. 58.
35. Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R. et al. A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides // *J. Appl. Microbiol.* 2001. Vol. 91. P. 878–887.
36. Gallego C.G., Salminen S. Novel probiotics and prebiotics: how can they help in human gut microbiota dysbiosis? // *Appl. Food Biotechnol.* 2016. Vol. 3, N 2. P. 72–81.
37. Florowska A.L., Krygier K., Florowski T. et al. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases // *Food Funct.* 2016. Vol. 7, N 5. P. 2147–2155.
38. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits // *Nutrients.* 2013. Vol. 5, N 4. P. 1417–1435.
39. Manderson K., Pinart M., Tuohy K.M. et al. In vitro determination of prebiotic properties of oligosaccharides derived from an orange juice manufacturing by-product stream // *Appl. Environ. Microbiol.* 2005. Vol. 71. P. 8383–8389.
40. Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyles L. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. P. S1–S63.
41. Miremedi F. Applications of inulin and probiotics in health and nutrition // *Int. Food Res. J.* 2012. Vol. 19, N 4. P. 1337–1350.
42. Kelly G. Inulin-Type prebiotics: a review (part 2) // *Altern. Med. Rev.* 2009. Vol. 14, N 1. P. 36–55.
43. Roberfroid M.B. Introducing inulin-type fructans // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol. 93. P. 13–25.
44. Sangeetha P.T., Ramesh M.N., Prapulla S.G. Recent trends in the microbial production, analysis and applications of fructo-oligosaccharides // *Trends Food Sci. Technol.* 2005. Vol. 16. P. 442–457.
45. Gibson G.R., Rastall R.A. *Prebiotics: Development and Application.* Chichester : John Wiley and Sons, 2006. 249 p.
46. Российский рынок фруктанов: инулин, олигофруктоза, фруктоолигосахариды [Электронный ресурс]. М., 2016. URL: <http://www.centripar.ru/report/food/functional/Inulin/> (дата обращения: 09.10.16).
47. Playne M.J. Galacto-oligosaccharides and other products derived from lactose // *Advanced Dairy Chemistry.* 2009. P. 15–26.
48. Torres D.P. Galacto-oligosaccharides: production, properties, applications, and significance as prebiotics // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2010. Vol. 9, N 5. P. 438–454.
49. Sangwan V., Tomar S.K., Singh R.R. et al. Galacto-oligosaccharides: novel components of designer foods // *J. Food Sci.* 2011. Vol. 76. P. 103–111.
50. Храмцов А.Г. Тенденции развития способов получения галактолигосахаридов // *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология.* Краснодар : КубГУ, 2011. С. 5–8.
51. Храмцов А.Г. Применение дрожжей – продуцентов бета-галактозидаз для получения галактоолигосахаридов из лактозосодержащего сырья // *Хранение и переработка сельхозсырья.* 2012. № 8. С. 36–39.
52. Родная А.Б. Разработка биотехнологии концентратов галактоолигосахаридов из лактозосодержащего сырья : автореф. дис. ... канд. техн. наук. Ставрополь, 2011.
53. Хамагаева И.С. Теоретическое обоснование и разработка технологии кисломолочных продуктов на основе использования β-галактозидазы и бифидобактерий : автореф. дис. ... д-ра техн. наук. М., 1989.
54. Ait-Aissa A., Aider M. Lactulose: production and use in functional food, medical and pharmaceutical applications. Practical and critical review // *Int. J. Food Sci. Technol.* 2014. Vol. 49. P. 1245–1253.
55. Silverio S.C., Macedo E.A., Teixeira J.A. et al. Biocatalytic approaches using lactulose: end product compared with substrate // *Compr. Rev.* 2016. Vol. 15. P. 878–896.
56. Синельников Б.М., Храмцов А.Г., Евдокимов И.А. и др. Лактоза и ее производные. СПб. : Профессия, 2007. 786 с.
57. Рябцева С.А. Получение и применение лактулозы: прошлое, настоящее, будущее // *Переработка молока.* 2007. № 8. С. 32–35.
58. Рябцева С.А. Лактулоза в кисломолочных продуктах: новые разработки // *Переработка молока.* 2012. № 10. С. 56–58.
59. Брацихина М.А. Совершенствование технологии функциональных кисломолочных продуктов с лактулозой : автореф. дис. ... канд. тех. наук. Ставрополь, 2013.
60. Ахмедова В.Р. Разработка технологии кисломолочного мороженого с пребиотическими компонентами : автореф. дис. ... канд. тех. наук. Ставрополь, 2015.
61. Мурзин И.И. Российский рынок пребиотиков: бизнес пищевых ингредиентов [Электронный ресурс] 2011. URL: <http://bfi-online.ru/aview/index.html?msg> (дата обращения: 09.10.16).
62. Blatchford R., Ansell J., Me Godoy M.R.C. et al. Prebiotic mechanisms, functions and applications – a review // *Int. J. Probiotics Prebiotics.* 2013. Vol. 8, N 4. P. 109–132.
63. Самылина В.А. Влияние пищевых продуктов, обогащенных про- и пребиотиками, на микробиологический статус человека // *Вопр. питания.* 2011. № 2. С. 31–36.
64. Суханов Б.П., Керимова М.Г., Елизарова Е.В. Актуальные аспекты надзора за диетическим лечебным и профилактическим питанием в медицинских организациях // *Вопр. питания.* 2014. № 1. С. 12–19.
65. Баёва Е. В. Рынок пищевых ингредиентов: современные тренды и ориентиры развития [Электронный ресурс] 2013. URL: <http://www.foodnavigator.ru/inform/nauka/rynok-pishhevuy-ingredientov-sovremennye-trendy-i-orientiry-razvitiya.html> (дата обращения: 09.10.16).
66. ISAAP 2016 Annual Meeting [Electronic resource]: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Turku, Finland, 2016. URL: <http://isappsience.org/2016-annual-meeting/> (access date: 09.10.2016).
67. Маркова Ю.М., Ефимочкина Н.Р., Быкова И.Б. и др. О разработке национальных стандартов на методы исследования безопасности, подлинности и эффективности пробиотических пищевых продуктов // *Вопр. питания.* 2014. Т. 83, № 3. С. 158–159.
68. Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04 «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ». Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2 июля 2004 г. URL http://www.gcgie.ru/CSportM/MR_2-3-1-1915-04.pdf.
69. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утв. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299. URL http://www.tsouz.ru/KTS/KTS17/Pages/P2_299.aspx.
70. ГОСТ Р 56201-2014 Продукты пищевые функциональные. Методы определения бифидогенных свойств // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200114185>.
71. Перечень ВОЗ основных лекарственных средств (18-й перечень, апрель 2013 г.). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/5/EML_18_rus.pdf?ua=1

References

1. On the basis of the Russian Federation's state policy in the field of healthy nutrition for the period up to 2020: Order of the RF Government of 25.10.2010 number 1873-r. Rossiyskaya gazeta [Russian Newspaper]. 03.11. 2010: 19. (in Russian)

2. Tutelyan V.A., Sharafetdinov H.H., Pogozeva A.V., et al. Analysis of the regulatory and procedural framework for the organization of clinical nutrition in medical institutions of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 82 (3): 20–8. (in Russian)
3. Mechnikov I.I. *Sketches of optimism (1907)*. Moscow: Science, 1988: 328 p. (in Russian)
4. Shenderov B.A. *Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol. 3. Probiotics and functional food*. Moscow: Grant, 2001: 288 p. (in Russian)
5. Zimmerman Y.S. Eubioz and dysbiosis of the gastrointestinal tract: myths and realities. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2013; (1): 4–11. (in Russian)
6. Binns N. *Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Concise Monographs Series*. Washington, 2013: 1–32.
7. Venema K., do Carmo A. P. *Probiotics and Prebiotics: Current Research and Future Trends. The Netherlands and Instituto Federal do Espirito Santo, Soteco, Brazil: Caister Academic Press*, 2015: 508 p.
8. Sheveleva S.A. Probiotics, prebiotics and probiotic products. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1999; (1): 32–40. (in Russian)
9. *Functional foods: Trends and prospects [Electronic resource]: the food ingredients business online*. Moscow, 2015. URL: <http://www.bfi-online.ru/aviews/index.html?msg=4155&kk> (date of access: 09.10.16). (in Russian)
10. Gyorgy P., Norris R.F., Rose S.R. Bifidus factor. I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Arch Biochem Biophys*. 1954; 48: 193–201.
11. Petuely F. Der Bifidusfactor. *Dtsch Med Wochenschr*. 1957; 82: 1957–60.
12. Hidaka H., Tashiro Y., Eida T. Proliferation of bifidobacteria by oligosaccharides and their useful effect on human health. *Bifidobact Microflora*. 1991; 10: 65–79.
13. Coppa G.V., Bruni S., Morelli L., et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38 (6): S80–3.
14. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125: 1401–12.
15. Reid G., Sanders M.E., Gaskins H.R., et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37: 105–18.
16. Gibson G.R., Probert H.M., Loo J.V., et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004; 17: 259–75.
17. Pineiro M., Asp N.G., Reid G., et al. FAO technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42: S156–9.
18. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods*. 2010; 7: 1–19.
19. Olano-Martin E., Gibson G.R., Rastall R.A. Comparison of the in vitro bifidogenic properties of pectins and pecticoligosaccharides. *J Appl Microbiol*. 2002; 93: 505–11.
20. Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R., et al. Fermentation properties of gentio-oligosaccharides. *Lett Appl Microbiol*. 2000; 32: 156–61.
21. Hutkins R.W., Krumbek J.A., Bindels L.B., et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol*. 2016; 37: 1–7.
22. Bird A.R., Conlon M.A., Christophersen C.T., et al. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef Microbes*. 2010; 1: 423–31.
23. Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D., et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 303–10.
24. FDA Guidance for Industry on Complementary and Alternative Medicine Products and their Regulation by the Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, 2006.
25. Food for Specified Health Uses (FOSHU) [Electronic resource]: Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Tokyo, 2010. URL: <http://www.mhlw.go.jp/%20english/topics/foodsafety/fhc/02.html> (date of access: 09.10.2016).
26. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr*. 2007; 137 (3): 830S–7S.
27. Wang Y. Prebiotics: Present and future in food science and technology. *Food Res Int*. 2009; 42: 8–12.
28. Tymczyszyn E.E., Santos M.I., Costa M.C., et al. History, synthesis, properties, applications and regulatory issues of prebiotic oligosaccharides. In: *Carbohydrates Applications in Medicine*. Kerala, India, 2014. P. 127–154.
29. Petschow B., Dore J., Hibberd P., et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann NY Acad. Sci*. 2013; 1306: 1–17.
30. Palframan R., Gibson G.R., Rastall R.A. Development of a quantitative tool for the comparison of the prebiotic effect of dietary oligosaccharides. *Lett Appl Microbiol*. 2003; 37: 281–4.
31. Sheveleva S.A., Batishcheva S.Y. Characteristics of bifidogenic properties of the collagen raw material. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; (1): 13–23. (in Russian)
32. Rastall R.A., Gibson G.R. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Curr Opin Biotechnol*. 2015; 32: 42–46.
33. Timmermanns E. Nutritional significance of lactose and lactulose-derived products. In: *Proceedings of the 3 Int. «The Importance of Whey and Whey Components in food and Nutritional»*. 2001: 335–46.
34. Modler H.W., Birlouez I., Holland S., et al. Oligosaccharides and probiotic bacteria. *Bull IDF*. 1996; 313: 58.
35. Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R., et al. A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *J Appl Microbiol*. 2001; 91: 878–87.
36. Gallego C.G., Salminen S. Novel probiotics and prebiotics: how can they help in human gut microbiota dysbiosis? *Appl Food Biotechnol*. 2016; 3 (2): 72–81.
37. Florowska A.L., Krygier K., Florowski T., et al. Prebiotics as functional food ingredients preventing diet-related diseases. *Food Funct*. 2016; 7 (5): 2147–55.
38. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013; 5 (4): 1417–35.
39. Manderson K., Pinart M., Tuohy K.M., et al. In vitro determination of prebiotic properties of oligosaccharides derived from an orange juice manufacturing by-product stream. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71: 8383–9.
40. Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyles L., et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010; 104: S1–63.
41. Miremadi F. Applications of inulin and probiotics in health and nutrition. *Int Food Res J*. 2012; 19 (4): 1337–50.
42. Kelly G. Inulin-type prebiotics: a review (part 2). *Altern Med Rev*. 2009; 14 (1): 36–55.
43. Roberfroid M.B. Introducing inulin-type fructans. *Br J Nutr*. 2005; 93: 13–25.
44. Sangeetha P.T., Ramesh M.N., Prapulla S.G. Recent trends in the microbial production, analysis and applications of fructo-oligosaccharides. *Trends Food Sci Technol*. 2005; 16: 442–57.
45. Gibson G.R., Rastall R.A. *Prebiotics: development and application*. Chichester: John Wiley and Sons, 2006: 249 p.
46. The Russian market of fructans: inulin, oligofructose, fructo-oligosaccharides [Electronic resource]. Moscow., 2016. URL: <http://www.centripap.ru/report/food/functional/Inulin/> (date of access: 09.10.16). (in Russian)
47. Playne M.J. Galacto-oligosaccharides and other products derived from lactose. In: *Advanced Dairy Chemistry*. 2009: 15–26.
48. Torres D.P. Galacto-oligosaccharides: production, properties, applications, and significance as prebiotics. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2010; 9 (5): 438–54.
49. Sangwan V., Tomar S.K., Singh R.R., et al. Galacto-oligosaccharides: novel components of designer foods. *J Food Sci*. 2011; 76: 103–111.
50. Hramtsov A.G. Trends of ways to get galaktoligosaharidov. In: *Proceedings of the Higher Educational Institutions. Food technology*. Krasnodar: KubGTU, 2011: 5–8. (in Russian)

51. Hramtsov A.G. Application of yeast – producing beta-galactosidase to produce galactooligosaccharides from lactose containing raw material. *Khranenie i pererabotka sel'khozsyra* [Storage and Processing of Agricultural Raw Materials]. 2012; 8: 36–9. (in Russian)
52. Rodnaja A.B. Biotechnology Development concentrates galactooligosaccharides from lactose containing raw material: Autoabstract of Diss. Stavropol, 2011. (in Russian)
53. Hamagaeva I. Theoretical substantiation and working out of technology of dairy products through the use of β -galactosidase and bifidobacteria: Autoabstract of Diss. Moscow, 1989. (in Russian)
54. Ait-Aissa A., Aider M. Lactulose: production and use in functional food, medical and pharmaceutical applications. Practical and critical review. *Int J Food Sci. Technol.* 2014; 49: 1245–53.
55. Silverio S.C., Macedo E.A., Teixeira J.A., et al. Biocatalytic approaches using lactulose: end product compared with substrate. *Compr Rev.* 2016; 15: 878–96.
56. Sinel'nikov B.M., Hramtsov A.G., Evdokimov I.A., et al. Lactose and its derivatives. Saint Petersburg: Professiya, 2007: 786 p. (in Russian)
57. Ryabtseva S.A. The preparation and use of lactulose: past, present and future. *Pererabotka moloka* [Processing of Milk]. 2007; (8): 32–5. (in Russian)
58. Ryabtseva S.A. Lactulose in dairy products: new developments. *Pererabotka moloka* [Processing of Milk]. 2012; (10): 56–8. (in Russian)
59. Bratsihina M.A. Improving functional fermented milk products technology with lactulose: Autoabstract of Diss. Stavropol, 2013. (in Russian)
60. Akhmedova V.R. Development of fermented milk ice cream technology with prebiotic components. Autoabstract of Diss. Stavropol, 2015. (in Russian)
61. Murzin I.I. Russian market prebiotics: business food ingredients. 2011. [Electronic resource]. URL: <http://bfi-online.ru/aviews/index.html?msg> (date of access: 09.10.2016). (in Russian)
62. Blatchford R., Ansell J., Me Godoy M.R.C., et al. Preboitic mechanisms, functions and applications – a review. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2013; 8 (4): 109–32.
63. Samylina V.A. The impact of foods enriched with pro- and prebiotics on the status of human microecological. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2011; (2): 31–6. (in Russian)
64. Sukhanov B.P., Kerimova M.G., Elizarova E.V. Actual aspects of supervision of dietary therapeutic and preventive nutrition in medical institutions. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2014; (1): 12–9. (in Russian)
65. Bayova E.V. Food ingredients market: current trends and the development of guidelines 2013. URL: <http://www.foodnavigator.ru/inform/nauka/rynok-pishhevyyx-ingredientov-sovremennye-trendy-i-orientiry-razvitiya.html> (date of access: 10.09.2016). (in Russian)
66. ISAAP 2016 Annual meeting [Electronic resource]: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Turku, Finland, 2016. URL: <http://isappsience.org/2016-annual-meeting/> (date of access: 09.10.2016).
67. Markova Yu.M., Efimochkina N.R., Bykova I.B., et al. 67. On the development of national standards for safety research methods, the authenticity and effectiveness of probiotic food. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2014; 83 (3): 158–9. (in Russian)
68. Methodical recommendations of the MP 2.3.1.1915-04 «Recommended levels of consumption of food and biologically active substances». Approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being on July 2, 2004. URL: http://www.gcgie.ru/CSportM/MR_2-3-1-1915-04.pdf. (in Russian)
69. Uniform sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control). Approved by the decision of the Commission of the Customs Union of May 28, 2010 No. 299. URL: http://www.tsouz.ru/KTS/KTS17/Pages/P2_299.aspx. (in Russian)
70. GOST R 56201-2014 Functional food products. Methods of determination of bifidogenic properties. In: Electronic Fund of legal and normative technical documentation <http://docs.cntd.ru/document/1200114185>. (in Russian)
71. Model list of WHO essential medicines (19th list, April 2015). URL: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf (in Russian)

Для корреспонденции

Исаева Анастасия Павловна – аспирант ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21

Телефон: (499) 794-31-86

E-mail: isaeva_ap@mail.ru

Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Лапик И.А.

Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы

Characteristics of free fatty acid metabolism in pathogenesis of obesity: current view

Isaeva A.P., Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G., Lapik I.A.

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Ожирение является хроническим заболеванием и представляет собой одну из основных проблем здравоохранения в большинстве промышленно развитых стран. В современной литературе одна из ведущих ролей в патогенезе ожирения отводится нарушению обмена свободных жирных кислот. В настоящем обзоре литературы собраны и обобщены данные о нормальном обмене жирных кислот, а также известные на сегодняшний день теории, объясняющие взаимосвязь нарушений обмена жирных кислот с патогенезом ожирения. Эктопическое накопление жира (вне жировой ткани) представляется ключевой особенностью метаболических расстройств при ожирении. Из-за этой особенности долгое время было принято считать, что в основе патогенеза ожирения и его осложненный лежит нарушение транспорта жирных кислот из жировой ткани в нежировые. В последнее время значительно большее значение уделяется нарушению транспорта и обмена жирных кислот непосредственно в нежировых тканях и, в частности окислению свободных жирных кислот. Кроме того, установлено, что свободные жирные кислоты являются не только продуктами обмена, но и сигнальными молекулами, воздействующими на специфические рецепторы, расположенные в различных тканях организма и оказывающие влияние на обменные процессы в организме человека. Нарушение этих влияний из-за дисбаланса жирных кислот также представляется важным фактором патогенеза ожирения.

Ключевые слова: ожирение, патогенез, свободные жирные кислоты, обмен, рецепторы свободных жирных кислот

Obesity is a chronic disease that turns up one of the main healthcare problems in the majority of industrialized countries. In modern literature, free fatty acid (FFA) metabolism disturbances are thought to play one of the key roles in the pathogenesis of obesity. This review accumulates and summarizes basic facts on FFA normal metabolism and currently known concepts explaining the relation between FFA metabolism disturbances and

Для цитирования: Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Лапик И.А. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы // *Вопр. питания*. 2018. Т. 87. № 1. С. 18–27. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10002.

Статья поступила в редакцию 18.09.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Isaeva A.P., Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G., Lapik I.A. Characteristics of free fatty acid metabolism in pathogenesis of obesity: current view. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (1): 18–27. (in Russian) doi: 10.24411/0042-8833-2018-10002.

Received 18.09.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

pathogenesis of obesity and associated complications. Ectopic fat recruitment (i.e., in non-adipose tissues) appears to be a key feature of metabolic disturbances in obesity. It was the finding, that has led to the believe that an imbalance in fatty acid trafficking away from adipose tissue towards non-adipose tissues is a primary cause for the development of metabolic alterations in obese subjects. Recently FFA trafficking within non-adipose tissues cells (particularly towards storage in the form of triglycerides and oxidation) has considerably more important significance in the pathogenesis of obesity. After that FFA has established to be important signaling molecules, interacting with specific receptors (that are localized in different tissues) and by this way influence on body metabolism. Failure of these influences also appears to be important factor of obesity pathogenesis. Thus, FFA metabolism play an important role in obesity pathogenesis. This influence is caused by both FFA trafficking and oxidation disturbances in adipose and non-adipose tissues and direct interaction of FFA with specific receptors in different tissues.

Keywords: *obesity, pathogenesis, free fatty acid, metabolism, trafficking, free fatty acid receptors*

Ожирение – хроническое заболевание, которое является одной из основных проблем здравоохранения в большинстве промышленно развитых стран. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 по 2014 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем вдвое. В связи с этим ожирение было признано ВОЗ неинфекционной эпидемией нашего времени [1, 2].

Распространенность ожирения в США за последние 10 лет возросла на 56%. В европейских странах доля лиц с ожирением различается в зависимости от местоположения, наименьшие показатели зафиксированы во Франции и Швейцарии. Однако, по самым скромным консервативным подсчетам, около 50% всех жителей западного мира имеют избыточную массу тела или ожирение [3].

В России также отмечается тенденция к росту распространенности ожирения. Так, с 1994 по 2012 г. был отмечен существенный прирост средних величин индекса массы тела и частоты ожирения [4]. По состоянию на 2016 г. Россия занимала 4-е место в мире по числу людей, страдающих избыточной массой тела и ожирением (по данным Национального исследовательского центра «Здоровое питание»). По данным Минздрава России за 2016 г., число лиц среди российского населения, у которых ежегодно впервые выявляется ожирение, составило 789,3 на 100 тыс. человек. В целом распространенность ожирения в России на 2016 г. составила 30%.

Ожирение приводит к развитию многочисленных неблагоприятных факторов, в том числе и психологических, снижающих качество жизни человека, связанных с ограничением его подвижности, затрудненным самообслуживанием, сниженной работоспособностью, ухудшением показателей здоровья и адаптации в обществе, снижением самооценки и нарушением пищевого поведения.

Отдельное место занимают многочисленные метаболические нарушения, возникающие из-за несоответствия между доступностью энергии и способностью к ее накоплению и расходованию. К наиболее серьезным метаболическим нарушениям, связанным с ожирением, можно от-

нести неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию, дислипидемию, деформирующий артроз, ряд заболеваний, сопровождающихся гипоксией (апноэ, дыхательная недостаточность), и т.д.

В настоящее время признается, что в развитии как самого ожирения, так и ассоциированных с ним метаболических нарушений ведущую роль играют феномены инсулинорезистентности и нарушения обмена свободных жирных кислот (СЖК). Связь этих патологических процессов считается такой тесной, что в зарубежной и отечественной литературе часто фигурируют термины «diabesity» (от diabetes – диабет и obesity – ожирение, известен с 1980 г.) [5] и «липотоксичность» (англ. lipotoxicity, термин отражает патогенное действие повышенной концентрации СЖК, появился в литературе с 1994 г.). В этих взглядах присутствуют определенные противоречия: не у всех пациентов с морбидным ожирением развивается метаболический синдром, а у пациентов с липодистрофией и дефицитом массы тела может развиться тяжелая инсулинорезистентность: эти люди нередко страдают СД, дислипидемией и т.п. Тем не менее участию СЖК в патогенезе ожирения и его осложнений, в том числе инсулинорезистентности и СД, в настоящее время придается большое значение.

СЖК образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в адипозных тканях, и представляют собой основной энергетический ресурс организма. Короткоцепочечные (в их молекулах не более 8 атомов углерода) и среднецепочечные (от 10 до 14 атомов углерода) жирные кислоты (ЖК) лучше растворяются в воде и находятся в виде неионизированной кислоты либо в виде аниона ЖК. Длинноцепочечные ЖК (более 14 атомов углерода в молекуле) в плазме крови образуют комплекс с альбумином, а в клетке – с белком, связывающим ЖК, называемым Z-белком. Фактически они никогда не бывают свободными [6].

Синтез ЖК происходит в печени, стенке кишечника, легочной, жировой ткани, костном мозге, лактирующей молочной железе и в сосудистой стенке. В цитоплазме клеток печени синтезируется главным образом паль-

митиновая кислота $C_{15}H_{31}COOH$. Основной путь образования в печени других ЖК заключается в удлинении углеродной цепи молекулы уже синтезированной пальмитиновой кислоты или ЖК пищевого происхождения, поступивших из кишечника. Биосинтез ЖК в тканях организма регулируется по принципу механизма обратной связи, так как само накопление ЖК оказывает тормозящее влияние на их биосинтез. Другим регулирующим фактором в синтезе ЖК, по-видимому, является содержание цитрата лимонной кислоты в цитоплазме клеток печени. Важное значение для синтеза ЖК имеет также концентрация в клетке восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН). Вместе с тем ткани человека и некоторых животных потеряли способность синтезировать ряд полиненасыщенных кислот, таких как линолевая ($C_{18:2}$, или $\omega-6$), линоленовая ($C_{18:3}$, или $\omega-3$) и арахидоновая кислоты, которые получили название незаменимых, или эссенциальных, ЖК. В основном они могут поступать в организм только с пищей.

Установлено, что короткоцепочечные ЖК, такие как уксусная, пропионовая и масляная, синтезируются в результате ферментации пищевых волокон микрофлорой кишечника [7].

В плазме крови концентрация СЖК колеблется от 1 до 100 ммоль/л. После каждого приема пищи концентрация СЖК в плазме падает вследствие инсулин-опосредованного подавления липолиза. В ночное время уровень СЖК в плазме крови возрастает. В соответствии с этими нормальными суточными колебаниями концентрации СЖК происходит перестроение метаболизма почти всех других тканей, в частности скелетных мышц, которые переключаются с утилизации глюкозы днем на потребление СЖК ночью. Способность скелетных мышц и других тканей подстраивать свой метаболизм к доминирующему в данный момент субстрату (днем или ночью) называют метаболическим здоровьем или метаболической гибкостью, что связано с нормальной чувствительностью к инсулину [8].

Местом депонирования ЖК является жировая ткань. При ожирении происходит их накопление в мышцах и печени, приводящее к развитию инсулинорезистентности и дислипидемии.

В свою очередь СЖК используются как энергетический материал в процессе β -окисления. Этот процесс можно представить как 3 основные ступени: активация СЖК, в результате чего образуется метаболически активная форма этой ЖК (ацил-КоА), перенос ЖК внутрь митохондрий и само окисление, катализируемое специфическими дегидрогеназами. В переносе активированной ЖК в митохондрии участвует азотистое основание карнитин.

Небольшое количество ЖК подвергается в организме α - и β -окислению в микросомах клетки. В первом случае образуется дикарбоновая кислота, во втором – ЖК, которая укорочена на один углеродный атом.

Адиipoзные клетки традиционно рассматривались как орган для хранения избыточных энергетических

ресурсов, запасаемых в виде триглицеридов и расходуемых в виде СЖК путем гидролиза триглицеридов. При этом предполагалось, что СЖК являются важным метаболическим ресурсом, а адипоциты осуществляют лишь хранение триглицеридов. Многочисленные исследования показали, что, во-первых, СЖК являются не только высокоэнергетическим топливом, но и важными сигнальными молекулами. Их концентрация – важный регуляторный фактор, влияющий на интенсивность утилизации глюкозы в мышцах [8], на иммунную [9] и ренин-ангиотензиновую систему [10]. Во-вторых, адипозные ткани являются также важнейшим эндокринным органом, секретирующим большое количество факторов, названных адипокинами, которые оказывают или сенсibiliзирующее влияние на инсулин (адипонектин и лептин), или действие, стимулирующее инсулинорезистентность (фактор некроза опухолей α , резистин и др.). Кроме того, размер и распределение адипоцитов могут быть ассоциированы с рядом патологических состояний, в частности СД 2 типа [11].

Интерес к изучению обмена СЖК появился после публикации в 1960-х гг. результатов исследований, в которых было показано, что при ожирении концентрации СЖК в плазме крови существенно повышены по сравнению с концентрацией у лиц с нормальной массой тела [12]. Однако долгое время этот факт трактовался как одно из последствий ожирения. Впервые термин «липотоксичность» появился в 1994 г. [13]. Для объяснения связи ожирения с инсулинорезистентностью и феномена липотоксичности выдвигались различные гипотезы.

Согласно гипотезе «висцерального жира», накопление избыточного висцерального жира приводит к избыточному высвобождению ЖК из жировой ткани в портальную систему и общий кровоток и вследствие этого к развитию дислипидемии и системной инсулинорезистентности [14, 15]. Эта гипотеза основывалась на полученных в 1956 г. данных [16], которые показывали, что развитию кардиометаболических отклонений способствует абдоминальный тип ожирения. Позднее было определено: несмотря на то что инсулинорезистентность, а также избыточную продукцию и секрецию глюкозы и липопротеинов низкой плотности в печени можно объяснить данным феноменом, периферическая инсулинорезистентность (в скелетных мышцах) не может быть обусловлена высокой скоростью процессов липолиза висцерального жира, так как ЖК – производные висцерального жира – не являются источником избыточной концентрации СЖК в системном кровотоке [15]. Таким образом, накопление висцерального жира с большей вероятностью является результатом, а не причиной системной инсулинорезистентности.

Гипотеза «расширяемости» жировой ткани была выдвинута в 2003 г. (R. Unger) и находилась в центре внимания в течение первого десятилетия XXI в., пользуясь наибольшей популярностью для объяснения эктопического накопления жира [17–19]. Согласно данной гипотезе метаболические нарушения, ассоциированные

с ожирением, являются результатом резистентности к лептину и превышения емкости нормального роста жировой ткани и, следовательно, отложения избыточного количества липидов в нежировых тканях, что в свою очередь приводит к возникновению липотоксичности [20, 21]. Основная критика данной теории в контексте ожирения заключается в отсутствии доказательств ограничения роста подкожной жировой клетчатки. Более того, количество триглицеридов, накапливаемых в нетипичных местах, даже при экстремальных состояниях незначительно по сравнению с размерами ресурсов жировой ткани. Впрочем, существует малая вероятность того, что воздействие различных факторов на протяжении многих лет может привести к более выраженному эктопическому отложению жира.

В центре гипотезы «дисфункции жировой ткани» лежит нарушение функции адипоцитов, которое ведет к метаболическим заболеваниям посредством изменения взаимодействия жировой ткани с другими органами. Данное состояние было названо Н. Bays адипозопатией [22] и впоследствии активно пересматривалось и обсуждалось самим автором и его научной группой (Adiposopathy Working Group [23]). Согласно данной гипотезе набор жировой массы ведет к метаболическим расстройствам в том случае, когда вследствие гипертрофии адипоцитов возникает их дисфункция, которая включает гипоксию, изменения эндоплазматического ретикула, апоптоз, инфильтрацию макрофагами, что приводит к выраженному высвобождению СЖК и, как следствие, к системному воспалению и инсулинорезистентности [24–28]. Оказалось, что гипертрофия адипоцитов отличается у людей с нормальным метаболизмом и при его нарушениях при ожирении [29]. Не исключено, что в перечень дисфункций следует включить также пониженную регуляцию накопления ЖК жировой тканью [30], связанную со снижением экспрессии белка – переносчика ЖК [31] и замедленной регуляцией постпрандиальной активности липопротеиновой липазы [32], которая также может приводить к повышенному содержанию ЖК в нежировых тканях.

Ряд авторов выдвигают гипотезу, связывающую развитие ожирения с изменением соотношения между синтезом триглицеридов и обменом ЖК. Первым указанием на то, что эктопическое отложение жира – не патологическое явление, стал феномен так называемого парадокса атлетов. Длительно тренирующиеся спортсмены обладают высокой чувствительностью к инсулину, и у них выявляются внутримышечные отложения триглицеридов, которые по объему могут быть сравнимы и даже превосходить таковые у лиц, страдающих СД [33]. Такой же очевидный парадокс высокого содержания триглицеридов в мышцах на фоне высокой чувствительности к инсулину был воспроизведен экспериментально у некоторых животных, а также *in vitro* в клеточных культурах путем как стимуляции синтеза триглицеридов, так и ингибирования их разрушения посредством генетических модификаций ферментов. Трансгенная гиперэкспрессия в скелетных мышцах мышей диацилглицерол-

ацилтрансферазы-1 (ДГАТ-1), ключевого фермента пути синтеза триглицеридов, защищала их от индуцированной жиром инсулинорезистентности, несмотря на повышенное накопление триглицеридов в мышцах [34, 35].

После ряда исследований было выдвинуто предположение, что от развития инсулинорезистентности у атлетов защищает эффективное соотношение скорости обмена ЖК и скорости синтеза триглицеридов, что ограничивает доступность субстратов, пригодных для образования и накопления более опасных переходных форм липидов – диацилглицеридов (ДАГ) и керамидов, связанных с развитием инсулинорезистентности [36, 37]. За последнее десятилетие накоплено значительное количество доказательств, подтверждающих данную гипотезу.

Тем не менее существуют факты, способные опровергнуть эту концепцию. Прежде всего оказалось, что в моделях ожирения на крысах не обнаружено предполагаемое соотношение между скоростью внутримышечного синтеза триглицеридов и чувствительностью к инсулину. Объем внутримышечного пула триглицеридов и скорость их внутримышечного синтеза оказались больше у крыс с инсулинорезистентностью и ожирением, чем у худых крыс [38, 39]. Guo и соавт. [40] использовали данное наблюдение для того, чтобы объяснить развитие инсулинорезистентности на основании увеличенного, а не сниженного обмена триглицеридов внутри мышц. Важно отметить, что Guo рассматривал синтез триглицеридов одновременно с их деструкцией, аргументируя свой подход тем, что усиленный распад триглицеридов, сопутствующий их усиленному синтезу у крыс с ожирением, предоставляет субстрат для избыточного образования липотоксичных медиаторов. Это предположение может быть справедливо, если присутствует дисбаланс в этапах процесса распада триглицеридов.

Было показано, что гиперэкспрессия липазы триглицеридов, обеспечивающей их превращение в ДАГ в мышечной ткани человека, уменьшает содержание в ней триглицеридов, но индуцирует инсулинорезистентность [36]. Такой эффект «десенсбилизации» к инсулину предотвращался сопутствующей гиперэкспрессией гормончувствительной липазы, которая завершала гидролиз ДАГ до СЖК и глицерина. В то же время исследования на клеточных культурах мышц человека подтверждают концепцию о том, что внутримышечный запас триглицеридов является источником избыточного уровня ЖК и предотвращает развитие инсулинорезистентности.

В 2010 г. ряд авторов установили, что скорость внутримышечного синтеза триглицеридов у длительно тренирующихся атлетов выше, чем у лиц с малоподвижным образом жизни [41]. Тем не менее внутримышечная концентрация ДАГ у спортсменов и лиц контрольной группы не различается, и в связи с этим было выдвинуто предположение, что повышенная чувствительность к инсулину у атлетов, вероятно, связана с отличиями в разновидностях ДАГ (у спортсменов они были менее насыщенными, чем в контрольной группе). Утвержде-

ние, что ДАГ и керамиды ответственны за развитие инсулинорезистентности, все же не является очевидным [42, 43].

Perreault и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с предрасположенностью к диабету скорость внутримышечного синтеза триглицеридов в покое была выше, чем у людей с нормальной толерантностью к глюкозе [44]. Тем не менее во время физической активности у пациентов с предрасположенностью к СД внутримышечный синтез триглицеридов не подавлялся. Следует отметить, что интерпретация данных, полученных в экспериментальных исследованиях, ограничена тем, что скорость процессов синтеза в них оценивалась в относительных величинах и рассчитывалась в соотношении к объему внутриклеточного запаса триглицеридов. В действительности оказывается, что абсолютная скорость реакции присоединения пальмитата к триглицеридам не отличается у людей с предрасположенностью к СД и нормальной толерантностью к глюкозе, так как объем внутриклеточного запаса триглицеридов в мышцах у людей с нормальной глюкозотолерантностью примерно на 30% выше, а скорость внутриклеточного синтеза триглицеридов приблизительно на 30% ниже. Тем не менее после физической нагрузки скорость синтеза триглицеридов остается больше у лиц с преддиабетом, а не у людей с нормальной глюкозотолерантностью. В то же время общая скорость распределения пальмитата в организме у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе также была ниже, чем у людей с нормальной гликемией, так как, несмотря на различия в скорости синтеза триглицеридов, объем молекул – прекурсоров взаимодействия ЖК и липидов для синтеза субстратов, ингибирующих сигнализацию инсулина, не различался между группами. Висси и соавт. [45] также сообщили о похожих результатах измерения скорости включения пальмитата в триглицериды в мышцах худых людей и людей с ожирением. Скорости распада триглицеридов или фактическое содержание СЖК в данных исследованиях не оценивали (из-за технических сложностей).

Другим путем утилизации ЖК, продукты которого обуславливают их потенциальную вредность, является окисление. Долгое время было принято считать, что инсулинорезистентность у лиц с ожирением возникает опосредованно через митохондриальную дисфункцию. Тем не менее сохраняются значительные разногласия, возможно ли объяснить митохондриальной дисфункцией развитие инсулинорезистентности в мышцах, так же как и в остальных органах и тканях [46–49]. Возможно, часть противоречий в данной области происходит из-за того, что функционирование митохондрий обычно оценивают путем измерения компонентов митохондриальной ДНК и активности митохондриальных ферментов (чаще всего цитрат-синтазы) *ex vivo*. Несмотря на то что Chomentowski и соавт. [50] продемонстрировали, что содержимое митохондрий внутри миофибрилл, измеренное с использованием электронной микроскопии, значительно меньше (приблизительно на 25–40%) у лиц

с инсулинорезистентностью в сравнении со здоровыми людьми из группы контроля. Тем не менее эти измерения позволяют оценить индекс емкости митохондрий, но не обязательно отражают способность митохондрий окислять ЖК *in vivo*. Данный аргумент допускает, что та степень дефицита митохондрий, которая наблюдается у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, в том числе с тяжелой формой (СД 2 типа), вряд ли ухудшает способность мышцы к окислению ЖК. Способность мышц к окислению субстратов намного превосходит потребность в обеспечении энергией в отсутствии энергозатратной физической активности [51].

Наиболее современное исследование, в котором действительно изучена способность мышечной ткани к окислению ЖК, было проведено Висси и соавт. [45]. В данном исследовании выявлено повышение скорости окисления ЖК у лиц с ожирением в сравнении с худыми. В результате был сформулирован вывод, что повышенная скорость окисления ЖК служит индикатором избыточного поступления ЖК в мышечную ткань, так как скорость включения ЖК в синтез триглицеридов мышц не различалась между группами людей с ожирением и худых.

Результаты других исследований свидетельствуют о повышенной скорости окисления ЖК в печени у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью по сравнению со здоровыми людьми [52].

Одновременно Hodson и соавт. [53] сообщили о повышенном постпрандиальном кетогенезе у здоровых людей.

В настоящее время более предпочтительной представляется гипотеза «переизбытка митохондриальных липидов», согласно которой избыточное поступление ЖК в митохондрии приводит к неполному их окислению и накоплению длинноцепочечного ацил-карнитин-КоА, который является предшественником для синтеза керамидов. Было продемонстрировано, что профилактика инсулинорезистентности в мышцах посредством активации обмена ЖК по отношению к окислению требует завершения β -окисления до CO_2 , тогда как превышение поступления ЖК в митохондрии над способностью к завершению β -окислению приводит к митохондриальному стрессу, истощению ресурса промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот и накоплению длинноцепочечного ацил-карнитин-КоА [54]. Также было доказано, что увеличение скорости окисления ЖК до CO_2 в митохондриях посредством экспрессии в скелетных миотубулах С2С12 мутантных форм карнитин-пальмитойлтрансферазы-1 (КПТ-1), активных, но резистентных к ингибированию малонил-КоА способствует защите клеток от пальмитат-индуцированной инсулинорезистентности и пониженного содержания керамидов и диацилглицеридов [55]. Подобным образом было показано, что гиперэкспрессия карнитин-пальмитойлтрансферазы 1а (КПТ-1а) или ее перманентно активной мутантной формы КПТ-1АМ у мышей на высокожировом рационе и генетическим ожирением увеличивает окисление ЖК в печени и повышает чув-

твительность к инсулину [56]. Более того, неполное окисление пальмитата было повышено в печени крыс линии Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty с НАЖБП по сравнению с контрольной группой крыс, в то время как общая скорость окисления пальмитата не отличалась у здоровых крыс и крыс с ожирением [47].

Описанные гипотезы связывают развитие инсулинорезистентности и ожирения непосредственно с процессами обмена СЖК. Однако необходимо отметить, что в течение последних 10 лет появился ряд новых данных. В частности в исследовании RISC (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, Kings) было продемонстрировано, что далеко не всегда инсулинорезистентность при ожирении напрямую связана с концентрацией СЖК в плазме крови [57]. Такие исследования немногочисленны, но заставляют искать новые пути объяснения патогенеза ожирения и его метаболических осложнений. В последнее время молекулы СЖК рассматриваются не просто как промежуточные продукты метаболизма, но и как важные сигнальные молекулы, воздействующие на специфические ядерные рецепторы (FFAR – free fatty acid receptor). Рецепторы СЖК являются специфическим подтипом G-протеин-связанных рецепторов [GP(C)R – G protein-coupled receptor]. Согласно множеству проведенных исследований рецепторы СЖК присутствуют в различных тканях и клетках в качестве датчиков поступления пищи и принимают участие в регуляции как метаболических процессов, так и воспалительного ответа. В настоящее время выделяют 4 подтипа рецепторов СЖК, которые классифицируют также по типу ЖК, с которыми они взаимодействуют.

Так, длинно- и среднецепочечные ЖК активируют рецепторы FFAR-1 (GPR40) и FFAR-4 (GPR120), а с короткоцепочечными ЖК взаимодействуют рецепторы FFAR-2 (GPR43) и FFAR-3 (GPR41). Представленность рецепторов СЖК и их эффекты различаются в тканях и органах. Так, в L- и K-клетках желудочно-кишечного тракта имеются все 4 вида рецепторов СЖК, а их стимуляция приводит к повышению секреции гормонов желудочно-кишечного тракта – глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY [58, 59]. В β -клетках поджелудочной железы присутствуют рецепторы FFAR-1, а их стимуляция приводит к повышению секреции инсулина [58, 60]. В адипоцитах экспрессируются рецепторы FFAR-4 и FFAR-2, причем в исследованиях *in vivo* на мышах

отмечена гиперэкспрессия FFAR-2 при ожирении, что способствует накоплению липидов в адипоцитах [61], в то время как в исследованиях на муренах, мышах и клеточных культурах было отмечено, что гиперэкспрессия FFAR-4 в адипоцитах предотвращала накопление липидов [62].

В клетках иммунной системы FFAR-4 представлен в макрофагах [63], а FFAR-2 – в нейтрофилах [64], стимуляция данных рецепторов реализует противовоспалительный эффект. В клетках ганглиев симпатической нервной системы выявлен рецептор FFAR-3, стимуляция которого приводит к увеличению выработки норадреналина [65]. Помимо перечисленных основных видов рецепторов СЖК, существуют также дополнительные, специфические рецепторы. GPR119 специфически взаимодействует с амидами и моноацилглицеридами среднецепочечных ЖК [66]. Данный рецептор представлен в эндокринных клетках кишечника и β -клетках поджелудочной железы и активирует синтез глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина. GPR84 является рецептором среднецепочечных ЖК и избирательно активируется ундекановой и лауриновой кислотами [67]. Его экспрессия представлена в основном в периферических лейкоцитах и в легких.

Рассмотренные пути метаболизма ЖК и их роль в патогенезе ожирения и его осложнений демонстрируют сложные процессы регуляции липидного обмена. На сегодняшний день проведено большое количество исследований, на основании которых сформированы теории, объясняющие связь патогенеза ожирения и его осложнений как непосредственно с нарушением обмена СЖК, так и с особенностями взаимодействия молекул СЖК и специфических рецепторов. Однако необходимо отметить, что все известные на сегодня и пользующиеся популярностью теории имеют недостаточную доказательную базу, поскольку большинство исследований проведены на животных или клеточных культурах, что ограничивает применение их результатов в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования в целях изучения особенностей обмена СЖК и регуляции липидного обмена, в первую очередь клинических. Такие исследования существенно расширят возможности изучения патогенетических механизмов развития ожирения и его осложнений и помогут в поиске новых путей профилактики и лечения.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Исаева Анастасия Павловна – аспирант

E-mail: isaeva_ap@mail.ru

Гаппарова Камила Минкаилловна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением профилактической и реабилитационной диетологии

E-mail: kgapparova@mail.ru

Чехонина Юлия Геннадьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения профилактической и реабилитационной диетологии

E-mail: juliya_chehonina@mail.ru

Лапик Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения профилактической и реабилитационной диетологии
E-mail: lapik_@inbox.ru

Литература

- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2009, С. 14–38.
- Тутельян В.А. Гигиена питания: современные проблемы. // Здравоохранение Рос. Федерации. 2008. № 1. С. 8–9.
- Hruby A., Hu F.B. The Epidemiology of obesity: a big picture // *Pharmacoeconomics*. 2015. Vol. 33, N 7. P. 673–689.
- Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения России в 1994–2012 гг. // *Вопросы питания*. 2015. Т. 84, № 3. С. 50–57.
- Chadt A., Scherneck S., Joost H.G., Al-Hasani H. Molecular links between obesity and diabetes: «Diabesity» // *Endotext* [Internet] / eds L.J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos, K. Dungan K. et al. MDText.com, Inc. South Dartmouth, MA, 2000–2014.
- Титов В.Н. Среднецепочечные жирные кислоты: содержание в пище, физиология, особенности метаболизма и применение в клинике // *Вопросы питания*. 2012. Т. 81, № 6. С. 27–36.
- Flint H.J., Bayer E.A., Rincon M.T., Lamed R., White B.A.. Polysaccharide utilization by gut bacteria. Potential for new insights from genomic analysis // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2008. Vol. 6. P. 121–131.
- Kelley D.E., Mandarino L.J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination // *Diabetes*. 2000. Vol. 49, N 5. P. 677–683.
- Alvarez-Curto E., Milligan G. Metabolism meets immunity: the role of free fatty acid receptors in the immune system // *Biochem. Pharmacol.* 2016. Vol. 114, N 15. P. 3–13.
- Sun J., Luo J., Ruan Y., Xiu L., Fang B., Zhang H. et al. Free Fatty Acids Activate Renin-Angiotensin System in 3T3-L1 Adipocytes through Nuclear Factor- κ B Pathway // *J. Diabetes Res.* 2016. Article ID 1587594. Epub 2015 Dec 31.
- Fang L., Guo F., Zhou L., Stahl R., Grams J. The cell size and distribution of adipocytes from subcutaneous and visceral fat is associated with type 2 diabetes mellitus in humans // *Adipocyte*. 2015. Vol. 4, N 4. P. 273–279.
- Opie L.H., Walfish P.G. Plasma free fatty acid concentrations in obesity // *N. Engl. J. Med.* 1963. Vol. 268. P. 757–760.
- Lee Y., Hirose H., Ohneda M., Johnson J.H., McGarry J.D., Unger R.H. β -Cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte- β -cell relationships // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. P. 10 878–10 882.
- Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease // *Acta Med. Scand. Suppl.* 1988. Vol. 723. P. 121–134.
- Jensen M.D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93, P. S57–S63.
- Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 1956. Vol. 4. P. 20–34.
- Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 14. P. 398–403.
- Krassak M., Roden M. The role of lipid accumulation in liver and muscle for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in humans // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2004. Vol. 5. P. 127–134.
- Virtue S., Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic perspective // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. Vol. 1801. P. 338–349.
- Farooqi I.S., O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. P. 980S–984S.
- Sekhar R.V., Jahoor F., Pownall H.J. et al. Cardiovascular implications of HIV-associated dyslipidemic lipodystrophy // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2004. Vol. 6. P. 173–179.
- Bays H.E. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets // *Obes. Res.* 2004. Vol. 12. P. 1197–1211.
- Bays H.E., Gonzalez-Campoy J.M., Henry R.R. et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. Vol. 62. P. 1474–1483.
- Wood I.S., de Heredia F.P., Wang B., Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity // *Proc. Nutr. Soc.* 2009. Vol. 68. P. 370–377.
- Sharma N.K., Das S.K., Mondal A.K. et al. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 4532–4541.
- Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L. et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes // *Science*. 2006. Vol. 313. P. 1137–1140.
- Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1796–1808.
- Alkhoury N., Gornicka A., Berk M.P. et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. P. 3428–3438.
- Kloting N., Fasshauer M., Dietrich A. et al. Insulin-sensitive obesity. *American journal of physiology* // *Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 299. P. E506–E515.
- McQuaid S.E., Hodson L., Neville M.J. et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. P. 47–55.
- Fabbrini E., Magkos F., Mohammed B.S. et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. P. 15 430–15 435.
- Sadur C.N., Yost T.J., Eckel R.H. Insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase is delayed but preserved in obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984. Vol. 59. P. 1176–1182.
- van Loon L.J., Koopman R., Manders R. et al. Intramyocellular lipid content in type 2 diabetes patients compared with overweight sedentary men and highly trained endurance athletes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 287. P. E558–E565.
- Liu L., Zhang Y., Chen N. et al. Upregulation of myocellular DGAT1 augments triglyceride synthesis in skeletal muscle and protects against fat-induced insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 1679–1689.
- Timmers S., de Vogel-van den Bosch J., Hesselink M.K. et al. Paradoxical increase in TAG and DAG content parallel the insulin sensitizing effect of unilateral DGAT1 overexpression in rat skeletal muscle // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. Article ID e14503.
- Badin P.M., Louche K., Mairal A. et al. Altered skeletal muscle lipase expression and activity contribute to insulin resistance in humans // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. P. 1734–1742.
- Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 2267–2277.
- Zhang X.J., Chinkes D.L., Wu Z. et al. The synthetic rate of muscle triglyceride but not phospholipid is increased in obese rabbits // *Metabolism*. 2009. Vol. 58. P. 1649–1656.

39. Guo Z.K., Jensen M.D. Accelerated intramyocellular triglyceride synthesis in skeletal muscle of high-fat-induced obese rats // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003. Vol. 27. P. 1014–1009.
40. Guo Z. Intramyocellular lipids: maker versus marker of insulin resistance // *Med. Hypotheses.* 2008. Vol. 70. P. 625–629.
41. Bergman B.C., Perreault L., Hunerdosse D.M. et al. Increased intramuscular lipid synthesis and low saturation relate to insulin sensitivity in endurance-trained athletes // *J. Appl. Physiol.* 2010. Vol. 108. P. 1134–1141.
42. Monetti M., Levin M.C., Watt M.J. et al. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver // *Cell Metab.* 2007. Vol. 6. P. 69–78.
43. Wendel A.A., Li L.O., Li Y. et al. Glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 deficiency in ob/ob mice diminishes hepatic steatosis but does not protect against insulin resistance or obesity // *Diabetes.* 2010. Vol. 59. P. 1321–1329.
44. Perreault L., Bergman B.C., Hunerdosse D.M. et al. Inflexibility in intramuscular triglyceride fractional synthesis distinguishes prediabetes from obesity in humans // *Obesity.* 2010. Vol. 18. P. 1524–1531.
45. Bucci M., Borra R., Nagren K. et al. Human obesity is characterized by defective fat storage and enhanced muscle fatty acid oxidation and trimetazidine gradually counteracts these abnormalities // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 301, N 1. P. E105–E112.
46. Buchner D.A., Yazbek S.N., Solinas P. et al. Increased mitochondrial oxidative phosphorylation in the liver is associated with obesity and insulin resistance // *Obesity.* 2011. Vol. 19. P. 917–924.
47. Rector R.S., Thyfault J.P., Uptergrove G.M. et al. Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. P. 727–736.
48. Cheng Z., Tseng Y., White M.F. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 21. P. 589–598.
49. Holloszy J.O. Skeletal muscle «mitochondrial deficiency» does not mediate insulin resistance // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. P. 463S–466S.
50. Chomentowski P., Coen P.M., Radikova Z. et al. Skeletal muscle mitochondria in insulin resistance: differences in intermyofibrillar versus subsarcolemmal subpopulations and relationship to metabolic flexibility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 494–503.
51. Irving B.A., Short K.R., Nair K.S., Stump C.S. Nine days of intensive exercise training improves mitochondrial function but not insulin action in adult offspring of mothers with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. E1137–E1141.
52. Iozzo P., Bucci M., Roivainen A. et al. Fatty acid metabolism in the liver, measured by positron emission tomography, is increased in obese individuals // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. P. 846–856.
53. Hodson L., McQuaid S.E., Humphreys S.M. et al. Greater dietary fat oxidation in obese compared with lean men: an adaptive mechanism to prevent liver fat accumulation? // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 299. P. E584–E592.
54. Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C. et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance // *Cell Metab.* 2008. Vol. 7. P. 45–56.
55. Henrique C., Mansouri A., Fumey G. et al. Increased mitochondrial fatty acid oxidation is sufficient to protect skeletal muscle cells from palmitate-induced apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. P. 36 818–36 827.
56. Orellana-Gavalda J.M., Herrero L., Malandrino M.I. et al. Molecular therapy for obesity and diabetes based on a long-term increase in hepatic fatty-acid oxidation // *Hepatology.* 2011. Vol. 53. P. 821–832.
57. Johns I., Goff L., Bluck L.J., Griffin B.A., Jebb S.A., Lovegrove J.A. et al. Plasma free fatty acids do not provide the link between obesity and insulin resistance or β -cell dysfunction: results of the Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, Kings (RISCK) study // *Diabet. Med.* 2014. Vol. 11. P. 1310–1315.
58. Hara T., Ichimura A., Hirasawa A. Therapeutic role and ligands of medium- to long-chain fatty acid receptors // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. Vol. 5. P. 83.
59. Karaki S., Mitsui R., Hayashi H., Kato I., Sugiyama H., Iwanaga T. et al. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine // *Cell Tissue Res.* 2006. Vol. 324. P. 353–360.
60. Tomita T., Hosoda K., Fujikura J., Inagaki N., Nakao K. The G-protein-coupled long-chain fatty acid receptor GPR40 and glucose metabolism // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2014. Vol. 5. P. 152.
61. Hong Y.H., Nishimura Y., Hishikawa D., Tsuzuki H., Miyahara H., Gotoh C. et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43 // *Endocrinology* 2005. Vol. 146. P. 5092–5099.
62. Gotoh C., Hong Y.H., Iga T., Hishikawa D., Suzuki Y., Song S.H. et al. The regulation of adipogenesis through GPR120 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 354. P. 591–597.
63. Oh D.Y., Talukdar S., Bae E.J., Imamura T., Morinaga H., Fan W. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects // *Cell.* 2010. Vol. 142. P. 687–698.
64. Cox M.A., Jackson J., Stanton M., Rojas-Triana A., Bober L., Lavery M. et al. Short-chain fatty acids act as anti-inflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. P. 5549–5557.
65. Kimura I., Inoue D., Maeda T., Hara T., Ichimura A., Miyauchi S. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G-protein-coupled receptor-41 (GPR41) // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. P. 8030–8035.
66. Overton H.A., Babbs A.J., Doel S.M., Fyfe M.C., Gardner L.S., Griffin G. et al. Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents // *Cell Metab.* 2006. Vol. 3. P. 167–175.
67. Wang J., Wu X., Simonavicius N., Tian H., Ling L. Medium-chain fatty acids as ligands for orphan G-protein-coupled receptor GPR84 // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 34 457–34 464.

References

1. Ametov A.S. Selected lectures on endocrinology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2009: 14–38. (in Russian)
2. Tutelyan V.A. Food hygiene: current problems. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii [Health Care of the Russian Federation]. 2008; (1): 8–9. (in Russian)
3. Hruby A., Hu F.B. The Epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics.* 2015; 33 (7): 673–89.
4. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Peskova E.V. Gender and age characteristics and the trends in prevalence of obesity in the adult population during the 1994–2012 period. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2015; 84 (3): 50–7. (in Russian)
5. Chadt A., Scherneck S., Joost H.G., Al-Hasani H. Molecular links between obesity and diabetes: «Diabesity». In: L.J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos, K. Dungan K., et al. (eds). *MDText.com, Inc. Endotext [Internet].* South Dartmouth, MA, 2000–2014.
6. Titov V.N. Middle-chain fatty acids: their dietary content, physiology, specific metabolism and clinical application. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2012; 81 (6): 27–36. (in Russian)
7. Flint H.J., Bayer E.A., Rincon M.T., Lamed R., White B.A. Polysaccharide utilization by gut bacteria. Potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Endocrinol.* 2008; 6): 121–31.
8. Kelley D.E., Mandarino L.J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes.* 2000; 49 (5): 677–83.
9. Alvarez-Curto E., Milligan G. Metabolism meets immunity: the role of free fatty acid receptors in the immune system. *Biochem Pharmacol.* 2016; 114 (15): 3–13.

10. Sun J., Luo J., Ruan Y., Xiu L., Fang B., Zhang H., et al. Free Fatty Acids Activate Renin-Angiotensin System in 3T3-L1 Adipocytes through Nuclear Factor-kappa B Pathway. *J Diabetes Res.* 2016; 1587594. Epub 2015 Dec 31.
11. Fang L., Guo F., Zhou L., Stahl R., Grams J. The cell size and distribution of adipocytes from subcutaneous and visceral fat is associated with type 2 diabetes mellitus in humans. *Adipocyte.* 2015; 4 (4): 273–9.
12. Opie L.H., Walfish P.G. Plasma free fatty acid concentrations in obesity. *N Engl J Med.* 1963; 268: 757–60.
13. Lee Y., Hirose H., Ohneda M., Johnson J.H., McGarry J.D., Unger R.H. β -Cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte- β -cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 10 878–82.
14. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl.* 1988; 723: 121–34.
15. Jensen M.D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: S57–63.
16. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956; 4: 20–34.
17. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 398–403.
18. Krssak M., Roden M. The role of lipid accumulation in liver and muscle for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in humans. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004; 5: 127–34.
19. Virtue S., Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801: 338–49.
20. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 980S–4S.
21. Sekhar R.V., Jahoor F., Pownall H.J., et al. Cardiovascular implications of HIV-associated dyslipidemic lipodystrophy. *Curr Atheroscler Rep.* 2004; 6: 173–9.
22. Bays H.E. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res.* 2004; 12: 1197–211.
23. Bays H.E., Gonzalez-Campoy J.M., Henry R.R., et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1474–83.
24. Wood I.S., de Heredia F.P., Wang B., Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2009; 68: 370–77.
25. Sharma N.K., Das S.K., Mondal A.K., et al. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4532–41.
26. Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L., et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006; 313: 1137–40.
27. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796–808.
28. Alkhoury N., Gornicka A., Berk M.P., et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem.* 2010; 285: 3428–38.
29. Kloting N., Fasshauer M., Dietrich A., et al. Insulin-sensitive obesity. *American journal of physiology. Endocrinol Metab.* 2010; 299: E506–15.
30. McQuaid S.E., Hodson L., Neville M.J., et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes.* 2011; 60: 47–55.
31. Fabbrini E., Magkos F., Mohammed B.S., et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 15 430–5.
32. Sadur C.N., Yost T.J., Eckel R.H. Insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase is delayed but preserved in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59: 1176–82.
33. van Loon L.J., Koopman R., Manders R., et al. Intramyocellular lipid content in type 2 diabetes patients compared with overweight sedentary men and highly trained endurance athletes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: E558–565.
34. Liu L., Zhang Y., Chen N., et al. Upregulation of myocellular DGAT1 augments triglyceride synthesis in skeletal muscle and protects against fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1679–89.
35. Timmers S., de Vogel-van den Bosch J., Hesselink M.K., et al. Paradoxical increase in TAG and DAG content parallel the insulin sensitizing effect of unilateral DGAT1 overexpression in rat skeletal muscle. *PLoS One.* 2011; 6: e14503.
36. Badin P.M., Louche K., Mairal A., et al. Altered skeletal muscle lipase expression and activity contribute to insulin resistance in humans. *Diabetes.* 2011; 60: 1734–42.
37. Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet.* 2010; 375: 2267–77.
38. Zhang X.J., Chinkes D.L., Wu Z., et al. The synthetic rate of muscle triglyceride but not phospholipid is increased in obese rabbits. *Metabolism.* 2009; 58: 1649–56.
39. Guo Z.K., Jensen M.D. Accelerated intramyocellular triglyceride synthesis in skeletal muscle of high-fat-induced obese rats. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 1014–09.
40. Guo Z. Intramyocellular lipids: maker versus marker of insulin resistance. *Med Hypotheses.* 2008; 70: 625–9.
41. Bergman B.C., Perreault L., Hunerdosse D.M., et al. Increased intramuscular lipid synthesis and low saturation relate to insulin sensitivity in endurance-trained athletes. *J Appl Physiol.* 2010; 108: 1134–41.
42. Monetti M., Levin M.C., Watt M.J., et al. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metab.* 2007; 6: 69–78.
43. Wendel A.A., Li L.O., Li Y., et al. Glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 deficiency in ob/ob mice diminishes hepatic steatosis but does not protect against insulin resistance or obesity. *Diabetes.* 2010; 59: 1321–9.
44. Perreault L., Bergman B.C., Hunerdosse D.M., et al. Inflexibility in intramuscular triglyceride fractional synthesis distinguishes prediabetes from obesity in humans. *Obesity.* 2010. Vol. 18. P. 1524–31.
45. Bucci M., Borra R., Nagren K., et al. Human obesity is characterized by defective fat storage and enhanced muscle fatty acid oxidation and trimetazidine gradually counteracts these abnormalities. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301 (1): E105–12.
46. Buchner D.A., Yazbek S.N., Solinas P., et al. Increased mitochondrial oxidative phosphorylation in the liver is associated with obesity and insulin resistance. *Obesity.* 2011; 19: 917–24.
47. Rector R.S., Thyfault J.P., Uptergrove G.M., et al. Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model. *J Hepatol.* 2010; 52: 727–36.
48. Cheng Z., Tseng Y., White M.F. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 589–98.
49. Holloszy J.O. Skeletal muscle «mitochondrial deficiency» does not mediate insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 463S–6S.
50. Chomentowski P., Coen P.M., Radikova Z., et al. Skeletal muscle mitochondria in insulin resistance: differences in intermyofibrillar versus subsarcolemmal subpopulations and relationship to metabolic flexibility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 494–503.
51. Irving B.A., Short K.R., Nair K.S., Stump C.S. Nine days of intensive exercise training improves mitochondrial function but not insulin action in adult offspring of mothers with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): E1137–41.
52. Iozzo P., Bucci M., Roivainen A., et al. Fatty acid metabolism in the liver, measured by positron emission tomography, is increased in obese individuals. *Gastroenterology.* 2010; 139: 846–56.
53. Hodson L., McQuaid S.E., Humphreys S.M., et al. Greater dietary fat oxidation in obese compared with lean men: an adaptive mechanism to prevent liver fat accumulation? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299: E584–92.
54. Koves T.R., Ussher J.R., Noland R.C., et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab.* 2008; 7: 45–56.

55. Henique C., Mansouri A., Fumey G., et al. Increased mitochondrial fatty acid oxidation is sufficient to protect skeletal muscle cells from palmitate-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2010; 285: 36 818–27.
56. Orellana-Gavalda J.M., Herrero L., Malandrino M.I., et al. Molecular therapy for obesity and diabetes based on a long-term increase in hepatic fatty-acid oxidation. *Hepatology.* 2011; 53: 821–32.
57. Johns I., Goff L., Bluck L.J., Griffin B.A., Jebb S.A., Lovegrove J.A., et al. Plasma free fatty acids do not provide the link between obesity and insulin resistance or β -cell dysfunction: results of the Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, Kings (RISCK) study. *Diabet Med.* 2014; 11: 1310–5.
58. Hara T., Ichimura A., Hirasawa A. Therapeutic role and ligands of medium- to long-chain fatty acid receptors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5: 83.
59. Karaki S., Mitsui R., Hayashi H., Kato I., Sugiya H., Iwanaga T., et al. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine. *Cell Tissue Res.* 2006; 324: 353–60.
60. Tomita T., Hosoda K., Fujikura J., Inagaki N., Nakao K. The G-protein-coupled long-chain fatty acid receptor GPR40 and glucose metabolism. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2014; 5: 152.
61. Hong Y.H., Nishimura Y., Hishikawa D., Tsuzuki H., Miyahara H., Gotoh C., et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology* 2005; 146: 5092–9.
62. Gotoh C., Hong Y.H., Iga T., Hishikawa D., Suzuki Y., Song S.H., et al. The regulation of adipogenesis through GPR120. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 354: 591–7.
63. Oh D.Y., Talukdar S., Bae E.J., Imamura T., Morinaga H., Fan W. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell.* 2010; 142: 687–98.
64. Cox M.A., Jackson J., Stanton M., Rojas-Triana A., Bober L., Lavery M., et al. Short-chain fatty acids act as anti-inflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 5549–57.
65. Kimura I., Inoue D., Maeda T., Hara T., Ichimura A., Miyauchi S. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G-protein-coupled receptor-41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 8030–5.
66. Overton H.A., Babbs A.J., Doel S.M., Fyfe M.C., Gardner L.S., Griffin G., et al. Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. *Cell Metab.* 2006; 3: 167–75.
67. Wang J., Wu X., Simonavicius N., Tian H., Ling L. Medium-chain fatty acids as ligands for orphan G-protein-coupled receptor GPR84. *J Biol Chem.* 2006; 281:34 457–64.

Для корреспонденции

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

Телефон: (395) 2-20-76-36

E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Колесникова Л.И.¹, Рычкова Л.В.¹, Колесников С.И.^{1, 2}, Даренская М.А.¹, Гаврилова О.А.¹, Кравцова О.В.¹, Гребенкина Л.А.¹, Осипова Е.В.^{1, 3}

Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса

The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress

Kolesnikova L.I.¹, Rychkova L.V.¹, Kolesnikov S.I.^{1, 2}, Darenskaya M.A.¹, Gavrilova O.A.¹, Kravtsova O.V.¹, Grebenkina L.A.¹, Osipova E.V.^{1, 3}

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

² M.V. Lomonosov Moscow State University

³ Irkutsk State University

Детское и подростковое ожирение заслуживает особого внимания, поскольку нередко оно приводит к развитию осложнений уже во взрослом возрасте. Одним из ведущих механизмов патогенеза ожирения является активация реакций окислительного стресса при недостаточной активности антиоксидантных факторов. Существует мнение, что интегральные показатели более информативны при оценке нарушений антиоксидантного статуса по сравнению с отдельными показателями. Целью настоящего исследования стало изучение изменений в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита с помощью интегрального показателя у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. Исследования проведены у 42 мальчиков-подростков 13–17 лет, из них 19 был поставлен диагноз «экзогенно-конституциональное ожирение». В работе использовались спектрофотометрические и флюорометрические

Для цитирования: Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса // Вопр. питания. 2018. Т. 87. № 1. С. 28–34. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10003.

Статья поступила в редакцию 29.06.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Kravtsova O.V., Grebenkina L.A., Osipova E.V. The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 28–34. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10003. (in Russian)

Received 29.06.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

методы исследования. У мальчиков-подростков с ожирением по сравнению с показателями группы сравнения отмечено снижение концентрации первичных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (в 1,39 раза, $p=0,007$), при возрастании уровня вторичных – кетодиенов и сопряженных триенов (в 1,65 раза, $p=0,011$). В системе антиоксидантной защиты в данной группе различия касались сниженных концентрации α -токоферола (в 1,42 раза, $p=0,016$), ретинола (в 1,51 раза, $p=0,003$) и активности супероксиддисмутазы (в 1,19 раза, $p<0,001$) при отсутствии значимых изменений в общей антиоксидантной активности крови и концентрации компонентов глутатионового статуса. Расчет суммарного коэффициента окислительного стресса в группе пациентов с ожирением показал высокую интенсивность развития окислительных реакций, что подтверждает данные о развитии антиоксидантной недостаточности в данной группе пациентов.

Ключевые слова: коэффициент окислительного стресса, мальчики-подростки, экзогенно-конституциональное ожирение

Child and adolescent obesity deserves special attention, since, beginning in adolescence, it progresses and leads to the development of complications already in the adult state. One of the leading mechanisms of the pathogenesis of obesity is the activation of oxidative stress reactions, with insufficient activity of antioxidant factors. There is an opinion that integrated indicators are more informative when assessing antioxidant status disorders compared to individual indicators. The state of lipid peroxidation processes was assessed in 42 adolescent boys, comparable in age (13–17 years old), 19 of them were diagnosed with exogenous-constitutional obesity. Spectrophotometric and fluorometric methods were used. In adolescent boys with obesity, there was a decrease in the concentration of primary products of LPO – diene conjugates (1.39 fold, $p=0.007$), with an increase in the level of secondary ketodienes and conjugated trienes (1.65 fold, $p=0.011$). In the antioxidant defense system, the differences in this group included reduced levels of α -tocopherol (1.42 fold, $p=0.016$), retinol (1.51 fold, $p=0.003$) and superoxide dismutase activity (1.19 fold, $p<0.001$), in the absence of significant changes in the blood total antioxidant activity and components of glutathione status in adolescent boys with obesity in comparison with control. The use of the total oxidative stress factor in the group of obese patients showed a high intensity of development of oxidative reactions, which confirms the results of the development of antioxidant insufficiency in this group of patients.

Keywords: coefficient of oxidative stress, adolescent-boys, exogenously-constitutional obesity

Проблема ожирения крайне актуальна для современной медицины и здравоохранения [1, 2]. Особого внимания требует детское ожирение, которое в большинстве случаев в подростковом возрасте прогрессирует и приводит к развитию осложнений уже во взрослом возрасте. В настоящее время установлено, что в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением [3, 4]. Проведенные в 2010–2012 гг. биоимпедансные исследования состава тела показали стандартизованную частоту заболеваемости ожирением у детей и подростков 5–17 лет: 6,8% для лиц мужского пола и 5,3% для лиц женского пола [5]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения связывают широкую распространенность ожирения в детском возрасте в первую очередь с изменившимися экономическими и социальными условиями жизни в современном обществе, следствием которых являются нездоровое питание и низкий уровень физической активности [6–8].

В последние годы представляется очевидным, что серьезного прогресса в данном направлении можно достичь, лишь изучив молекулярные механизмы формирования ожирения в детско-подростковом возрасте [9–11].

Однако до настоящего времени в их понимании все еще много неясного. Установлено, что одним из ведущих патогенетических механизмов развития метаболических нарушений при ожирении является активация реакций окислительного стресса и снижение мощности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [12–14].

В последнее время при оценке нарушений антиоксидантного статуса наиболее оптимальным считается расчет интегральных показателей [15]. Разработанный в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск) коэффициент окислительного стресса, оценивающий дисбаланс между системами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и АОЗ по соотношению прооксидантов и антиоксидантов, может характеризовать стадию формирования патологического процесса в организме, в том числе при наличии хронического заболевания [16]. Однако оценка окислительного стресса с помощью интегрального коэффициента у подростков с ожирением до сих пор не проводилась. Актуальным представляются исследования данных реакций у мальчиков-подростков, так как отмечено общее увеличение заболеваемости данной категории пациентов [17].

Таким образом, **целью** настоящего исследования стало изучение изменений в системе ПОЛ–АОЗ у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с помощью интегрального показателя.

Материал и методы

Исследования проведены у 42 мальчиков-подростков в возрасте 13–17 лет, из них 19 был поставлен диагноз «экзогенно-конституциональное ожирение I степени» (средний возраст – 14,4±0,5 года), а 23 подростка составили группу сравнения (средний возраст – 15,1±0,3 года). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Всем подросткам проводили обследование, включающее сбор анамнестических данных, объективное обследование, анализ антропометрических данных [измерение массы тела, роста, обхвата талии и бедер, определение индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле], измерение артериального давления, оценку пищевого статуса и биохимические методы: определение концентрации общего холестерина, триглицеридов, проведение теста толерантности к глюкозе. В работе использовали классификацию ожирения детей и подростков, предложенную В.А. Петерковой, О.В. Васюковой, 2015 [18]. Обследованные не принимали витаминов на момент забора крови. Кровь брали в соответствии с существующими требованиями: утром натощак из локтевой вены.

В работе соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 ред.). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 5 от 16.05.2016).

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных – кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) по методу, основанному на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 232 нм [19]. Содержание ТБК-активных продуктов определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) флуориметрическим методом [20]. Оценку общей антиокислительной активности (АОА) проводили по методу Г.И. Клебанова и соавт. [21]. Для оценки общей АОА использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопротеинов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК-активных продуктов в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Определение концентраций α -токоферола и ретинола проводили по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. [22]. Этот метод предусматривает удаление веществ, препятствующих определению путем омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания α -токоферола

и ретинола. При этом α -токоферол обладает интенсивной флуоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda=294$ нм и излучения при $\lambda=330$ нм; ретинол – при $\lambda=335$ и $\lambda=460$ нм. Референтные значения для α -токоферола – 7–21 мкмоль/л, ретинола – 0,70–1,71 мкмоль/л [23]. Содержание восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) определяли флуориметрически [24], измерение активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили методом Н.Р. Misra, I. Fridovich [25]. Измерения проводили на спектрофлюорофотометре «Shimadzu RF-1501» («Shimadzu», Япония), состоящем из 2 блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501. Для более информативной характеристики процессов окислительного стресса рассчитывали коэффициент окислительного стресса (КОС), представляющий собой отношение показателей системы ПОЛ–АОЗ мальчика-подростка с ожирением к среднегрупповым показателям группы сравнения [16].

Статистическую обработку полученных результатов, распределение показателей, определение границ нормального распределения проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 («StatSoft Inc.», США; правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для проверки статистической гипотезы разности средних значений использован критерий Манна–Уитни. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% (0,05).

Результаты и обсуждение

Доказано, что неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки, определяют реактивность данного организма, его адаптивный потенциал при действии различных эндо- и экзогенных факторов [26].

В результате проведенного исследования было установлено, что у мальчиков-подростков с ожирением относительно контрольной группы значительно снижается концентрация первичных продуктов ПОЛ – ДК (в 1,39 раза, $p=0,0067$) и увеличивается уровень вторичных продуктов – КД и СТ (в 1,65 раза, $p=0,0107$) при отсутствии статистически значимых изменений в содержании конечных ТБК-активных продуктов (табл. 1).

Полученные результаты отчасти согласуются с многочисленными данными о том, что при ожирении в организме пациентов имеет место стимуляция процессов свободнорадикального окисления, а возникающий при этом окислительный стресс выступает в качестве одного из патогенетических механизмов ожирения, предопределяющих формирование глубоких перестроек со стороны обмена веществ и механизмов его регуляции в тканях внутренних органов [12, 27]. Выявлено, что повышенное содержание продуктов, образующихся на промежуточных этапах перекисного каскада, в частности КД и СТ, может спровоцировать многосторонний повреждающий эффект на биополимеры и клеточные структуры. При

Таблица 1. Содержание продуктов липопероксидации у мальчиков-подростков ($M \pm \delta$)

Показатель	Группа сравнения ($n=23$)	Подростки с ожирением ($n=19$)	p
ДК, мкмоль/л	2,32±0,74	1,67±0,71	0,0067
КД и СТ, усл. ед.	0,26±0,12	0,43±0,26	0,0107
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	0,86±0,45	0,97±0,48	0,4383

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – уровень статистической значимости различий между показателями двух групп. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 2. Показатели антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков ($M \pm \delta$)

Показатель	Группа сравнения ($n=23$)	Подростки с ожирением ($n=19$)	p
Общая АОА, усл. ед.	15,73±3,52	15,39±4,43	0,7823
α -Токоферол, мкмоль/л	8,15±2,8	5,75±3,38	0,0158
Ретинол, мкмоль/л	0,68±0,21	0,45±0,24	0,0025
Активность СОД, усл. ед.	1,69±0,1	1,42±0,29	0,0001
Восстановленный глутатион, ммоль/л	2,29±0,22	2,12±0,45	0,1298
Оксисленный глутатион, ммоль/л	1,94±0,22	1,89±0,47	0,6357

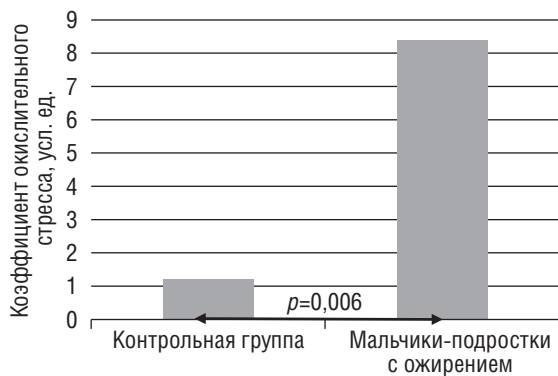
этом важнейшим показателем, отражающим интенсивность ПОЛ, являются ТБК-активные продукты, в то же время в нашем исследовании статистически значимых различий в их содержании не отмечено. Активацию реакций липопероксидации при ожирении ряд исследователей связывают со снижением поступления в организм экзогенных антиоксидантов наряду с избыточным поступлением жиров и углеводов при недостаточном их расходовании, а также с гипокинезией и ее низким уровнем биологического окисления [12]. Избыточное накопление токсичных продуктов может выступать триггером повреждений, предшествующих появлению характерных сдвигов со стороны обмена веществ [26]. Повышенные уровни продуктов липопероксидации при ожирении также можно связать с высокой активностью липидного метаболизма при данной патологии, тесно коррелирующего с параметрами свободнорадикального окисления [28]. Данное положение также подтверждалось и в нашем исследовании. Так, были получены результаты, свидетельствующие о высоких концентрациях триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в крови пациентов с ожирением. Данный факт может быть связан с нарушениями пищевого поведения детей, повышенным потреблением насыщенных и недостаточным потреблением ненасыщенных жирных кислот в рационе.

Важную роль в защите от повреждающего действия окислительного стресса имеет система антиоксидантной защиты, компоненты которой выступают в качестве стабилизаторов биологических мембран, инактивируют свободные радикалы, препятствуют развитию цепных свободнорадикальных процессов окисления органических соединений, прежде всего ненасыщенных тканевых липидов [29]. Данную функцию в первую очередь обеспечивают специальные антиоксидантные ферменты: СОД, каталаза, ферменты редокс-системы глутатиона, водо- и жирорастворимые витамины [30]. Соотношение про- и антиоксидантных факторов определяет интен-

сивность метаболизма, адаптационные возможности организма. Срыв АОЗ организма характеризуется развитием синдрома липопероксидации и может привести к ряду негативных для клетки последствий: повреждению мембран, инактивации или трансформации ферментов, подавлению процесса деления, накоплению инертных продуктов полимеризации [12, 27].

В системе АОЗ изменения касались сниженных концентрации α -токоферола (в 1,42 раза, $p=0,0158$), ретинола (в 1,51 раза, $p=0,0025$) и активности СОД (в 1,19 раза, $p=0,0001$) у мальчиков-подростков с ожирением по сравнению с показателями детей без ожирения (табл. 2). Статистически значимых различий в отношении остальных показателей системы АОЗ: общей АОА крови, компонентов ($p>0,05$) не выявлено.

Установлено, что даже незначительное снижение активности СОД является важным сигналом сдвига метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов, так как вследствие высокого содержания фермента в эритроцитах его активность при умеренном воздействии не меняется. α -Токоферол и ретинол являются самыми сильными антиоксидантами и необходимыми факторами питания. При этом α -токоферол проявляет мембранозащитную и антимуtagenную активность, является важнейшим регулятором окислительного гомеостаза клеток и организма [30]. Антиоксидантная функция ретинола выражается в защите биомембран клеток от повреждения активными формами кислорода, в частности супероксидным радикалом, синглетным кислородом, пероксидными радикалами [31]. Несмотря на сниженные концентрации трех основных антиоксидантных факторов, интегративная величина – общая АОА крови, зависящая от взаимодействия многих компонентов системы АОЗ, у пациентов с ожирением оставалась на уровне контроля. В связи с часто встречающейся разнонаправленностью изменений в системе ПОЛ–АОЗ при развитии различных патологических состояний представляется оптимальным использование показателя



Значения коэффициента окислительного стресса у обследованных

суммарной оценки окислительного стресса. С этой целью в исследовании нами была применена формула расчета КОС в собственной модификации [16]:

$$\text{Коэффициент окислительного стресса} = \frac{(DK_i/DK_n) \times (KD_i/ST_i/KD_n/ST_n) \times (TБК - АП_i/TБК - АП_n)}{(СОД_i/СОД_n) \times (GSH_i/GSH_n) \times (\alpha\text{-токоферол}_i/\alpha\text{-токоферол}_n) \times (\text{ретинол}_i/\text{ретинол}_n)}$$

где индекс *i* обозначает уровни исследуемых показателей данного пациента с ожирением, *n* – усредненные

уровни показателей для референтной группы (сравнения) условно здоровых лиц того же пола и возраста без ожирения. При КОС>1 регистрируется развитие окислительного стресса.

Данная формула учитывает не только накопление продуктов ПОЛ на различных этапах, но и активность различных звеньев системы АОЗ. Согласно полученным данным, уровень КОС в группе пациентов с ожирением возрос практически в 7 раз, что подтверждает полученные результаты, свидетельствующие о развитии антиоксидантной недостаточности при данной патологии (см. рисунок).

Проведенное исследование показало определенные особенности изменений в системе липопероксидации – АОЗ у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением, заключающиеся в снижении содержания первичных, увеличении уровня вторичных продуктов ПОЛ на фоне уменьшения концентрации жирорастворимых витаминов и активности СОД. Использование коэффициента окислительного стресса подтвердило наличие антиоксидантной недостаточности в данной группе пациентов. В связи с полученными результатами у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением рекомендуется проведение коррекционных мероприятий по стабилизации показателей липидного обмена и АОС организма путем увеличения в рационе количества продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, и назначения комплекса препаратов антиоксидантного действия.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична – академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск)

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск)

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Колесников Сергей Иванович – академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск), профессор кафедры государственной политики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск)

E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Кравцова Ольга Владимировна – научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, врач-эндокринолог ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск)

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Гребенкина Людмила Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск)

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Гаврилова Оксана Александровна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск)

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Осипова Елена Владимировна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», профессор кафедры естественно-научных дисциплин Педагогического института ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»

E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Литература

- Тутельян В.А., Батурич А.К., Конь И.Я. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28–31.
- Колосов Ю.А., Колесников С.И., Анищенко А.П. и др. Избыточная масса тела и ожирение у детей, подростков и взрослых: причины развития и факторы риска // Патогенез. 2016. Т. 14, № 4. С. 9–14.
- Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г. и др. Характеристика пищевого статуса и основного обмена у детей различного возраста с избыточной массой тела и ожирением // Вопр. питания. 2014. Т. 83, № 4. С. 42–51.
- Zhang Y., Wang S. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China // *Ann. Hum. Biol.* 2012. Vol. 39, N 4. P. 290–296.
- Соболева Н.П. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // *Рос. мед. журн.* 2014. № 4. С. 4–13.
- Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // *Ожирение и метаболизм.* 2016. Т. 13, № 1. С. 3–8.
- Wimalawansa S.J. Controlling obesity and its complications by elimination of causes and adopting healthy habits: «cause-driven» approach // *Adv. Med. Sci.* 2014. Vol. 3, N 1. P. 1–15.
- Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семенова Я.А., Базарова Л.Б. и др. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86, № 4. С. 50–60.
- Guenard F., Houde A., Bouchard L. et al. Association of LIPA gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients // *Obesity.* 2012. Vol. 20, N 10. P. 2075–2082.
- Светикова А.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Витаминный статус и минеральная плотность костной ткани у больных с ожирением и сердечнососудистой патологией // *Вопр. питания.* 2008. Т. 77, № 3. С. 39–44.
- Батурич А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В. и др. Изучение сочетанного влияния генетических полиморфизмов RS9939609 гена FTO и RS4994 гена ADRB3 на риск развития ожирения // *Вопр. питания.* 2016. Т. 85, № 4. С. 29–34.
- Кулешова К., Давыдов В.В. Особенности проявления оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы у подростков разного возраста с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью и без нее // *Биомед. химия.* 2014. Т. 60, вып. 2. С. 264–274.
- Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Долгих В.В. и др. Использование комплексной оценки перекисного окисления липидов при изучении компенсаторно-адаптационных механизмов организма детей с тенденцией к повышению артериального давления // *Бюл. СО РАМН.* 2004. № 1. С. 18–21.
- Функциональная активность мозга и процессы перекисного окисления липидов у детей при формировании психосоматических расстройств / под ред. С.И. Колесникова, Л.И. Колесниковой. Новосибирск : Наука, 2008. 200 с.
- Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В. и др. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя // *Клин. лаб. диагностика.* 2012. № 6. С. 29–31.
- Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Гребенкина Л.А. и др. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека // *Бюл. exper. биол.* 2014. Т. 157, № 6. С. 680–683.
- Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лыбыгина А.В. и др. Состояние репродуктивного здоровья, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у подростков, проживающих в крупном промышленном центре Ангарск // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* 2005. № 5. С. 42–47.
- Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // *Пробл. эндокринологии.* 2015. Т. 61, № 2. С. 39–44.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии.* 1989. Т. 35, № 1. С. 127–131.
- Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии.* 1987. № 1. С. 118–122.
- Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов // *Лаб. дело.* 1988. № 5. С. 59–60.
- Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // *Лаб. дело.* 1984. № 6. С. 362–365.
- Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М. : АЛБ-В, 2003. 670 с.
- Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues // *Anal. Biochem.* 1976. Vol. 74. P. 214–226.
- Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // *J. Biol. Chem.* 1972. Vol. 247. P. 3170–3175.
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Состояние антиоксидантного статуса у детей разного возраста // *Вопр. питания.* 2013. Т. 82, № 4. С. 27–33.
- Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Захарова Н.Б. и др. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением // *Педиатрия.* 2006. № 4. С. 11–15.
- Бекезин В.В. Окислительный стресс на фоне ожирения - ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков (обзорная статья) // *Смолен. Мед. альманах.* 2016. № 3. С. 6–13.
- Осипова Е.В., Петрова В.А., Долгих М.И. и др. Показатели компенсаторно-адаптационных механизмов детей в условиях информационного стресса // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* 2003. № 3. С. 69–72.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс // *Вопр. питания.* 2013. Т. 82, № 3. С. 11–18.
- Дадали В.А., Тутельян В.А., Дадали Ю.В. и др. Каротиноиды. Биологическая активность // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80, № 4. С. 4–18.

References

- Tutelyan V.A., Baturin A.K., Kon I.Ya., et al. The prevalence of obesity and overweight among the Russian children's population: a multicenter study. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. The Journal named after G.N. Speransky]. 2014; 93 (5): 28–31. (in Russian)
- Kolosov Ju.A., Kolesnikov S.I., Anishhenko A.P., et al. Overweight and obesity in children, adolescents and adults: causes of development and risk factors. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2016; 14 (4): 9–14. (in Russian)

3. Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surkov A.G., et al. Characteristics of the nutritional status and basic metabolism in children of various ages with excessive body weight and obesity. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2014; 83 (4): 42–51. (in Russian)
4. Zhang Y., Wang S. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China. *Ann Hum Biol.* 2012; 39 (4): 290–6.
5. Soboleva N.P. Bioimpedance screening of the Russian population at health centers: prevalence of overweight and obesity. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2014; (4): 4–13. (in Russian)
6. Razina A.O., Achkasov E.E., Runenko S.D. Obesity: a modern look at the problem. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2016; 13 (1): 3–8. (in Russian)
7. Wimalawansa S.J. Controlling obesity and its complications by elimination of causes and adopting healthy habits: «cause-driven» approach. *Adv Med Sci.* 2014; 3 (1): 1–15.
8. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Fatyanova L.N., Semenova Ya.A., Bazarova L.B., et al. Dietary intake analysis of Russian children 3-19 years old. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (4): 50–60. (in Russian)
9. Guenard F., Houde A., Bouchard L., et al. Association of LIPA gene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients. *Obesity.* 2012; 20 (10): 2075–82.
10. Svetikova A.A., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., et al. Vitamin status and bone mineral density in patients with obesity and cardiovascular pathology. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2008; 77 (3): 39–44. (in Russian)
11. Baturin A.K., Sorokina E.Ju., Pogozheva A.V., et al. A study of the combined effect of the genetic polymorphisms RS9939609 of the FTO gene and RS4994 gene ADRB3 on the risk of obesity development. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (4): 29–34. (in Russian)
12. Kuleshova K., Davydov V.V. Specific features of oxidative stress manifestation and the state of the antioxidant system in adolescents of different ages with obesity, complicated by insulin resistance and without it. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2014; 60 (2): 264–74. (in Russian)
13. Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Dolgih V.V., et al. Use of a complex assessment of lipid peroxidation in the study of compensatory and adaptive mechanisms of the body of children with a tendency to increase blood pressure. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin VSSC of the RAMS]. 2004; (1): 18–21. (in Russian)
14. Functional activity of the brain and the processes of lipid peroxidation in children in the formation of psychosomatic disorders. In: S.I. Kolesnikov, L.I. Kolesnikova (eds). *Novosibirsk: Nauka*, 2008: 200 p. (in Russian)
15. Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Dolgih V.V., et al. Evaluation of lipid peroxidation processes in adolescents with essential hypertension using the integral indicator. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Services]. 2012; (6): 29–31. (in Russian)
16. Kolesnikova LI, Semenova NV, Grebenkina L.A., et al. The integral indicator of the evaluation of oxidative stress in human blood. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2014; 157 (6): 680–3. (in Russian)
17. Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V., et al. The state of reproductive health, processes of lipid peroxidation and antioxidant system in adolescents living in a large industrial center Angarsk. *Byulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin VSSC of the RAMS]. 2005; Vol. 5: 42-47. (in Russian)
18. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problemy endocrinologii* [Problems of endocrinology]. 2015; 61 (2): 39-44. (in Russian)
19. Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Jarovinskij B.G., et al. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Questions of Medical Chemistry]. 1989; 35 (1): 127–31. (in Russian)
20. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analysis of methods for determining products of peroxide oxidation of lipids in blood serum according to the test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Questions of Medical Chemistry]. 1987; (1): 118–22. (in Russian)
21. Klebanov G.I., Babenkova I.V., Teselkin Ju.O., et al. AOA evaluation of blood plasma with the use of yolk lipoproteins. *Laboratornoe delo* [Laboratory Work]. 1988; (5): 59–60. (in Russian)
22. Chernjauksene R.Ch., Varshkjavichene Z.Z., Gribauskas P.S. Simultaneous determination of the concentrations of vitamins E and A in serum. *Laboratornoe delo* [Laboratory Work]. 1984; (6): 362–5. (in Russian)
23. Rebrov V.G., Gromova O.A. *Vitamins and trace elements.* Moscow: ALEV-V, 2003: 670 p. (in Russian)
24. Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976; 74: 214–26.
25. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972; 247: 3170–5.
26. Kolesnikova L.I., Darenskaja M.A., Grebenkina L.A., et al. An antioxidant status in children of different ages. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; 82 (4): 27–33. (in Russian)
27. Osipova E.V., Petrova V.A., Dolgih M.I., et al. Indicators of compensatory-adaptive mechanisms of children in conditions of information stress. *Byulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin VSSC of the RAMS]. 2003; (3): 69–72. (in Russian)
28. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Mazo V.K. Vitamins and oxidative stress. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; 82 (3): 11–8. (in Russian)
29. Bolotova N.V., Aver'janov A.P., Zaharova N.B., et al. The state of lipid peroxidation and antioxidant protection in obese children. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2006; (4): 11–5. (in Russian)
30. Bekezin V.V. Oxidative stress on obesity is an early marker of the metabolic syndrome in children and adolescents (a review article). *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh* [Smolensk Medical Almanac]. 2016; (3): 6–13. (in Russian)
31. Dadali V.A., Tutelyan V.A., Dadali Yu.V., et al. Carotenoids. Biological activity. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (4): 4–18. (in Russian)

Для корреспонденции

Лебедева Светлана Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии
 ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления»
 Адрес: 670013, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, д. 40В, стр. 1
 Телефон: (3012) 43-14-15
 E-mail: office@esstu.ru, lebedeva1959@mail.ru

Лебедева С.Н.¹, Жамсаранова С.Д.^{1, 2}, Чукаев С.А.², Дымшеева Л.Д.²

Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов

Assesment of the nutrition and antioxidant activity of biological liquids in students

Lebedeva S.N.¹, Zhamsaranova S.D.^{1, 2}, Chukaev S.A.², Dymshcheeva L.D.²

¹ ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», Улан-Удэ
² ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ
¹ East Siberia State University of Technology and Management, Ulan-Ude
² Buryat State University, Ulan-Ude

Изучение качества питания студентов имеет большое значение, поскольку именно питание является одним из основных факторов, определяющих состояние здоровья, особенно в периоды адаптации к изменяющимся условиям среды и стрессовых ситуаций. Устойчивость или, напротив, предрасположенность к стрессорным нарушениям определяются многочисленными факторами, в том числе алиментарными. Целями настоящего исследования стали анализ фактического рациона питания учащейся молодежи в период учебного процесса и определение суммарной антиоксидантной активности биологических жидкостей организма. В исследовании приняли участие 74 студента: 30 юношей и 44 девушки. Для оценки фактического питания использовали метод пищевого дневника в течение 5 дней, исключая выходные и праздничные дни. Установлено, что кратность питания у большинства студентов составляла 3–4 раза в день. Большинство студентов употребляли первые блюда 1–2 раза в неделю (56,7% юношей и 63,6% девушек), при этом данные блюда отсутствовали в рационе у 13,6% девушек. Вторые блюда в рационе питания присутствовали у всех студентов. В обеих группах средний индекс массы тела находился в пределах нормы (18,5–25,0 кг/м²). При этом масса тела была снижена у 6,7% юношей и у 11,4% девушек; избыточная масса тела выявлена у 20,0% юношей и у 6,8% девушек. Нормальную массу тела имели 73,3% юношей и 81,8% девушек. У юношей калорийность рациона, содержание белка и жиров незначительно отличались от нормы. При этом наблюдался углеводный дисбаланс – увеличение доли простых углеводов (сахаров) ($p \leq 0,05$) и снижение содержания крахмала и пище-

Для цитирования: Лебедева С.Н., Жамсаранова С.Д., Чукаев С.А., Дымшеева Л.Д. Оценка рациона питания и антиоксидантной активности биологических жидкостей организма студентов // *Вопр. питания*. 2018. Т. 87. № 1. С. 35–43. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10004.

Статья поступила в редакцию 29.03.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Lebedeva S.N., Zhamsaranova S.D., Chukaev S.A., Dymshcheeva L.D. Assesment of the nutrition and antioxidant activity of biological liquids in students. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (1): 35–43. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10004. (in Russian)

Received 29.03.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

вых волокон ($p \leq 0,05$). В рационе питания девушек отмечены потребление белка ниже нормального уровня и аналогичный углеводный дисбаланс ($p \leq 0,05$). Содержание витаминов в рационе питания и юношей, и девушек оказалось пониженным. У юношей отмечен дефицит β -каротина и витамина С, у девушек он усугублен витаминами B_1 и B_2 ($p \leq 0,05$). В рационе питания обследуемых отмечен дефицит таких минеральных веществ, как кальций и магний; у девушек дополнительно дефицитными элементами явились калий, фосфор и железо ($p \leq 0,05$). Избыточным элементом в питании был натрий. В рационе питания юношей содержание фосфора и железа превышало норму. Таким образом, анализ рациона питания студентов свидетельствует о дефицитности и дисбалансе содержания как макро-, так и микронутриентов пищи, который наиболее выражен у девушек. Суммарная антиоксидантная активность биологических жидкостей организма: сыворотки крови, мочи и слюны (определяли амперометрическим методом с использованием системы для жидкостной хроматографии), – уменьшалась в ряду моча – сыворотка крови – слюна. Сыворотка крови юношей обладала большей антиоксидантной активностью, чем у девушек; в моче зависимость носила обратный характер. Таким образом, для повышения антиоксидантного статуса организма в периоды адаптации и стрессовых напряжений необходима качественная и количественная сбалансированность рациона питания, а также увеличение потребления антиоксидантов.

Ключевые слова: студенты, рацион питания, макронутриенты, минеральные вещества, витамины, антиоксиданты

Studying of quality of nutrition of students is of great importance as it is one of the major factors defining the state of health, especially during the periods of adaptation to the changing conditions of the environment and stressful situations. Stability or, on the contrary, predisposition to stressor violations is defined by numerous factors including the nutritive status of an organism. The purpose of the research was the analysis of the actual diet of the studying youth during educational process and assessment antioxidant activity of biological liquids of an organism. 74 students shared in a research: 30 young men and 44 girls. For assessment of the actual nutrition a method of the food diary within 5 days, excepting days off and holidays, has been used. It has been established that frequency of a meal at most of students was 3–4 times a day. Most of students consumed the first dishes 1–2 times a week (56.7% of young men and 63.6% of girls), at the same time these dishes were absent in a diet at 13.6% of girls. The second dishes were present in the diet of all students. In both groups the average index of body weight was in limits of norm (18.5–25.0 kg/m²). At the same time body weight was reduced at 6.7% of young men and 11.4% of girls; excess body weight was revealed at 20.0% of young men and 6.8% of girls. 73.3% of young men and 81.8% of girls had normal body weight. In young men the calorie content of the diet, the protein and fat content slightly differed from the norm. At the same time, a carbohydrate imbalance was observed – an increase in the proportion of simple carbohydrates (sugars) ($p \leq 0.05$) and a decrease in the content of starch and dietary fiber ($p \leq 0.05$). In girls, protein intake was below the normal level and a similar carbohydrate imbalance was noted ($p \leq 0.05$). The content of vitamins in the diet of both boys and girls was reduced. Youngsters had a deficiency of β -carotene and vitamin C, in girls it was aggravated with vitamins B_1 and B_2 ($p \leq 0.05$). In the diet of the surveyed, a deficiency of such minerals as calcium and magnesium was noted; in girls – potassium, phosphorus and iron in addition ($p \leq 0.05$). Excessive element in the diet was sodium. In the diet of young men the content of phosphorus and iron exceeded the norm. Thus, the analysis of the diet of students indicated a lack and imbalance in the content of both macro- and micronutrients, which was most pronounced in girls. The total antioxidant activity of biological liquids of an organism – blood serum, urine and saliva (determined by amperometric method using a system for liquid chromatography) decreased among: urine, blood serum, saliva. Blood serum of young men possessed greater antioxidant activity than in girls; while in urine the dependence was reversed. Thus, in order to increase the antioxidant status of the organism during periods of adaptation and stress, a qualitative and quantitative balance of the diet and increased consumption of antioxidants is necessary.

Keywords: students, diet, macronutrients, minerals, iron, vitamins, antioxidants

Исследования, проведенные в разных странах в последние десятилетия, подтверждают, что одной из основных причин патологических изменений в организме человека, приводящих к преждевременному старению и развитию многих заболеваний, является нарушение баланса между генерацией и нейтрализацией активных форм кислорода, изменение окислительного метаболизма с формированием окислительного стресса. От воздействия свободных радикалов здоровый организм защищает естественная антиоксидантная система, способная полностью нейтрализовать вредное воздействие радикальных форм кислорода и включающая ферментные и неферментные соединения [1, 2]. В частности, к неферментным веществам относятся такие пищевые компоненты, как витамины А, С, Е, каротиноиды, микроэлементы селен и цинк, пептиды и отдельные аминокислоты. Вредное воздействие свободных радикалов в случае окислительного стресса можно уменьшить за счет регулярного потребления

определенных пищевых продуктов и напитков, а также биологически активных добавок (БАД) к пище, обладающих антиоксидантным эффектом. Во многих странах разрабатываются программы антиоксидантной защиты населения, программы функционального питания «пищи как лекарства».

Наше внимание привлекла учащаяся молодежь Республики Бурятия, а именно студенты младших курсов, так как одной из проблем обучения студентов в высших учебных заведениях является проблема их адаптации в первые 2–3 года пребывания в вузе [3]. Прежде всего молодой организм в условиях городской среды испытывает на себе постоянное воздействие разнообразных агрессивных факторов внешней среды физической, химической и биологической природы, в том числе большие эмоциональные нагрузки в процессе обучения и высокую распространенность вредных привычек, что создает условия для снижения адаптационного потенциала организма.

Питание является одним из факторов, определяющих состояние здоровья человека. Многочисленные исследования свидетельствуют о дефицитности рациона питания студентов по показателям калорийности, содержанию макро- и микронутриентов, в том числе витаминов А, Е, С, микро- и макроэлементов [4–7]. Наблюдаются снижение умственной и физической работоспособности, иммунитета, усиливается нервно-эмоциональное напряжение, что приводит к развитию обменных нарушений и различных заболеваний. Только за последние годы заболеваемость среди студенческой молодежи увеличилась на 35% [8]. Анализ заболеваемости показал, что у студентов преобладают болезни желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей, причем на младших курсах среди болезней желудочно-кишечного тракта преобладают гастриты и дуодениты, а на старших – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [9].

Биохимические механизмы адаптации включают сохранение гомеостаза организма, которое реализуется через поддержание систем, регулирующих скорости и направления метаболических процессов в соответствии с потребностями организма [10]. Одним из факторов, определяющих направление метаболических процессов, является соотношение про- и антиоксидантов. В основе метаболических нарушений, приводящих к развитию патологических состояний, лежит дисбаланс между прооксидантной нагрузкой на организменном уровне и антиоксидантной защитой.

Правильно организованное, сбалансированное питание, направленное на поддержание антиоксидантного гомеостаза, выступает одним из условий адекватного адаптационного процесса и резистентности организма студента к стрессовым ситуациям и является чрезвычайно актуальным [11–14].

Цели настоящего исследования – анализ фактического рациона питания учащейся молодежи в период учебного процесса и определение суммарной антиоксидантной активности биологических жидкостей организма.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 74 студента младших курсов (30 юношей и 44 девушки). Для обследования были отобраны практически здоровые лица, не болевшие в течение 3 мес, предшествующих осмотру и забору биологических жидкостей, подписавшие информированное согласие.

По уровню физической активности, согласно установленным нормативам, обследованные относились к первой группе – преимущественно умственного труда.

В работе соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000 ред.).

Оценку фактического питания студентов проводили методом ведения пищевого дневника. Респондент

ежедневно указывал свой суточный рацион питания (завтрак, обед, ужин, другие приемы пищи) в течение 5 дней, исключая выходные и праздничные дни. Массу блюд определяли из меню-раскладок столовой университета, в которой в основном питались студенты. Расчет химического состава индивидуального (усредненного) суточного рациона (энергетическую ценность, содержание макро- и микронутриентов) проводили с использованием справочных таблиц химического состава пищевых продуктов [15, 16].

Индивидуальную потребность студентов в энергии (E) рассчитывали в зависимости от вида трудовой деятельности и определяли с использованием коэффициента физической активности по формуле [17]:

$$E = \text{ВОО} \times \text{КФА}, \quad (1)$$

где ВОО – величина основного обмена, КФА – коэффициент физической активности.

Величину основного обмена рассчитывали по уравнению Гarrisа–Бенедикта [18]:

для мужчин:

$$\text{ВОО} = 66,5 + 13,75M + 5P - 7,68B; \quad (2)$$

для женщин:

$$\text{ВОО} = 655 + 9,56M + 1,85P - 4,68B, \quad (3)$$

где M – масса тела, кг, P – рост, см, B – возраст, годы.

Индивидуальную суточную потребность в макронутриентах (белке, жирах и углеводах) рассчитывали исходя из их соотношения друг с другом в рационе питания (1,0:1,1:4,0) и калорийности каждого нутриента, по уравнению:

$$E = 4x \times 9,9x \times 16x. \quad (4)$$

Суммарную антиоксидантную активность биологических жидкостей организма (сыворотки крови, мочи и слюны) определяли по авторской методике Я.И. Яшина амперометрическим методом [19] с использованием жидкостного хроматографа «Цвет Яуза-01-АА» (НПО «Химавтоматика», РФ). Массовую концентрацию водорастворимых антиоксидантов измеряли, используя градуировочный график зависимости выхода сигнала от концентрации кверцетина.

Отклонение от нормы качества питания определяли по формуле, приведенной в компьютерной программе «Питание для здоровья и долголетия» [20]:

$$\text{Отклонение от нормы} = \left(\frac{\text{Фактическое значение} \times 100}{\text{Нормальное значение}} \right) - 100.$$

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Качество питания студентов и сохранение их здоровья имеет большое значение, поскольку именно молодые люди формируют основной трудовой потенциал общества [7]. Студенты составляют социальную группу населения, объединенную определенным возрастом, особыми условиями труда, жизни и быта. Адаптация бывших школьников к студенческой жизни включает компенсаторно-приспособительные механизмы систем организма. При этом часто нарушается режим питания, что приводит к развитию различных заболеваний, поэтому для студентов важно регулярно и правильно питаться. Рациональное питание, обеспечивающее сохранение здоровья и трудоспособности человека, является одним из неотъемлемых компонентов здорового образа жизни [14].

Согласно полученным данным, большая доля обследованных (свыше 70%) была в возрасте 17–20 лет, а также около половины респондентов проживали в домашних условиях (табл. 1).

Кратность питания у большинства студентов составляла 3–4 раза в день, что является оптимальным. Анализ наличия первых блюд в рационе питания показал, что большинство (более половины) студентов использовали их 1–2 раза в неделю, при этом данные блюда отсутствовали у 13,6% девушек.

Вторые блюда в рационе питания присутствовали у всех студентов. Они были представлены мясом (в ос-

новном говядиной или свининой) или птицей (курицей) с гарнирами из круп, макарон и картофеля. Следовательно, в рационе питания студентов присутствовали белки как животного (полноценные), так и растительного происхождения.

Также было проанализировано использование в рационе питания таких групп пищевых продуктов, как овощи и фрукты, молочные продукты, рыба и рыбопродукты. Анализ показал, что 56,7% юношей использовали овощи и фрукты 1–2 раза в неделю, а 43,2% девушек – регулярно. При этом у 23,3% юношей и у 18,2% девушек овощи и фрукты отсутствовали в 5-дневном рационе питания. Молоко и молочные продукты (сыр, творог, сметана, йогурты и др.) полностью отсутствовали у половины юношей и у 29,5% девушек, регулярно их потребляли только 16,7% юношей и 34,1% девушек. Рыбопродукты полностью отсутствовали у 80,0% юношей и у 72,7% девушек. И только, соответственно, 20,0 и 27,3% студентов употребляли данную группу пищевых продуктов 1–2 раза в неделю.

«Еда на ходу», «еда деловых, занятых людей» занимает определенное место в меню современных молодых людей. Как следует из табл. 1, большинство студентов практически не пользовались (1 раз в неделю) или редко (2–3 раза в неделю) пользовались предприятиями фастфуд. И только около 17% часто (ежедневно) использовали блюда фастфуда в своем питании.

Анализ табл. 1 также свидетельствует о нарушении водного баланса. Норму жидкости (до 2 л/сут) потреб-

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых особенностей рациона питания студентов

Показатель	Варианты	Юноши, % (n=30)	Девушки, % (n=44)
Возраст	17–20 лет	73,3	72,7
	>20 лет	26,7	27,3
Проживание	Дома	56,7	47,7
	В общежитии	20,0	22,7
	На квартире	23,3	29,6
Кратность питания	2–3 раза в день	36,7	29,5
	3–4 раза в день	63,3	70,5
Наличие первых блюд в рационе	Нет	–	13,6
	1–2 раза в неделю	56,7	63,6
	Регулярно	44,3	22,8
Наличие вторых блюд в рационе	Регулярно	100,0	100,0
Питание в системе фастфуд	1 раз в неделю	26,7	38,6
	2–3 раза в неделю	56,7	43,2
	Ежедневно	16,6	18,2
Потребление овощей и фруктов	Нет	23,3	18,2
	1–2 раза в неделю	56,7	38,6
	Регулярно	20,0	43,2
Потребление молочных продуктов	Нет	53,3	29,5
	1–2 раза в неделю	30,0	36,4
	Регулярно	16,7	34,1
Потребление рыбы и рыбопродуктов	Нет	80,0	72,7
	1–2 раза в неделю	20,0	27,3
Потребление воды	Меньше нормы	86,7	79,5
	Норма	13,3	20,5
Использование БАД		–	15,9

Таблица 2. Сравнительная характеристика некоторых антропометрических данных студентов ($M \pm m$)

Показатель	Юноши ($n=30$)	Девушки ($n=44$)
Масса тела, кг	70,8±11,10	59,7±9,20
Длина тела, см	174,7±6,00	165,9±7,90
Индекс массы тела, кг/м ²	23,2±3,20	21,7±3,50

Таблица 3. Энергетическая ценность и содержание макронутриентов в суточном рационе питания студентов ($M \pm m$)

Показатель	Юноши ($n=30$)			Девушки ($n=44$)		
	потребность	потребление	отклонение от нормы, %	потребность	потребление	отклонение от нормы, %
Энергетическая ценность, ккал	2498,6±157,0	2334,0±116,0	-6,6	2021,2±319,0	1697,0±86,0	-16,0
Белок, г	83,6±5,9	78,2±8,2	-6,5	67,6±10,7	47,0±5,3*	-30,5
Жиры, г	91,9±6,5	87,1±10,2	-5,2	74,4±11,7	64,0±6,5	-14,0
Углеводы, г, В том числе:	334,4±23,8	265,3±14,5*	-20,7	270,4±42,7	247,5±12,3	-8,5
– сахар**	65,0	99,2±5,5*	+52,6	65,0	127,1±14,7*	+95,5
– крахмал	239,4±35,8	156,1±18,0*	-34,8	175,4±32,1	110,4±13,4*	-37,1
– пищевые волокна**	30,0	10,0±2,0*	-66,7	30,0	10,0±1,9*	-66,7

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * – статистически значимое отличие ($p \leq 0,05$) относительно потребности; ** – при расчете углеводного состава (потребность) учитывали содержание: сахар – 65 г и пищевые волокна – 30 г от общего количества углеводов [20].

ляли только 13,3% юношей и 20,5% девушек. Остальные респонденты потребляли в пределах 1 л воды в сутки, что не соответствует принципам здорового питания. БАД к пище как источники недостающих микронутриентов пищи в своем питании использовали только 15,9% девушек.

В результате исследования были определены некоторые антропометрические данные и рассчитан индекс массы тела (ИМТ) студентов (табл. 2).

Как следует из полученных данных, в обеих группах средний ИМТ находится в пределах нормы (18,5–25). При этом было установлено, что масса тела снижена у 6,7% юношей и у 11,4% девушек; избыточная масса тела выявлена соответственно у 20,0% юношей и у 6,8% девушек. Нормальную массу тела имели 73,3% юношей и 81,8% девушек.

В табл. 3 представлены данные по оценке энергетической ценности и содержанию макронутриентов в рационе питания студентов в сравнении с индивидуальными значениями нормы. Анализ рациона питания показал, что у юношей калорийность рациона, содержание белков и жиров незначительно отличались от нормы. При этом наблюдался углеводный дисбаланс – увеличение доли легкоусвояемых углеводов (сахара) и снижение содержания крахмала и пищевых волокон. В рационе питания девушек отмечено потребление белка ниже нормального уровня и аналогичный углеводный дисбаланс.

Для учащихся очень важна сбалансированность витаминно-минерального состава рациона питания. Анализ результатов исследования показал, что содержание витаминов в рационе питания и юношей, и девушек недостаточно. У юношей отмечен дефицит β-каротина и витамина С, у девушек дополнительно отмечен недостаток витаминов В₁ и В₂ (табл. 4).

Из анализа данных по потреблению студентами минеральных веществ (табл. 5) следует, что рацион питания как юношей, так и девушек дефицитен по минеральным веществам – кальцию и магнию; у девушек дополнительно снижено потребление калия, фосфора и железа. Избыточным элементом в питании был натрий. Также в рационе питания юношей содержание фосфора и железа превышало норму.

Таким образом, анализ рациона питания студентов свидетельствует о дисбалансе содержания и дефицитности ряда макро- и микронутриентов пищи, который наиболее выражен у девушек.

Оценка особенностей антиоксидантного статуса, так же как и качества питания студентов, имеет большое значение. Чтобы противостоять стрессовым факторам, организм должен получать с пищей достаточное количество природных антиоксидантов. Как известно, высокой антиоксидантной активностью обладают витамины Е, А и С [4, 5]. Соединения пептидной природы также играют существенную роль в поддержании антиоксидантного статуса организма [22].

Определение общего антиоксидантного статуса организма – важная задача для медико-биологических исследований, поскольку именно взаимосвязанное воздействие всех антиоксидантов организма определяет возможности защитной системы для борьбы с окислительным стрессом [1].

За последние 15 лет разработано много методов определения как антиоксидантной активности пищевых продуктов, так и антиоксидантного статуса организма человека, предложены новые реагенты, созданы модельные системы и приборы аналитического контроля. В основе данных методов чаще всего лежат принципы прямого или косвенного измерения скорости или пол-

ноты реакции биологически активных веществ с соответствующими реагентами [23, 24]. Например, суммарную антиоксидантную активность в пищевых продуктах определяют методами высокоэффективной жидкостной хроматографии, капиллярного электрофореза, используются электрохимические, спектрофотометрические, флуоресцентные, потенциометрические и другие методы анализа [25].

В работах по исследованию антиоксидантного статуса организма приводятся данные определения как общей антиоксидантной активности, так и содержания в биологических пробах отдельных веществ, обладающих соответствующими видами активности: α -токоферола, ретинола, аскорбиновой кислоты, глутатиона, супероксиддисмутазы и др. [7, 23, 26].

Для определения антиоксидантного статуса могут быть исследованы все биологические жидкости организма: кровь, моча, слюна и др. Кровь является сложной субстанцией для изучения. Ее антиоксидантный состав обусловлен прежде всего наличием аминокислот, мочевой кислоты, витаминов Е, С, глюкозы, ферментов, неорганических солей, а также промежуточных и конечных продуктов метаболизма. При этом под суммарной антиоксидантной активностью понимается интегральная характеристика, отражающая потенциальную возможность антиоксидантного действия всех компонентов

плазмы крови, причем в совокупности их взаимодействия между собой в этой сложной системе с учетом потенциального синергизма и антагонизма [2].

Данные по суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови, мочи и слюны представлены в табл. 6.

Из данных табл. 6 следует, что антиоксидантная активность уменьшалась в ряду моча – сыворотка крови – слюна. Выявлены гендерные особенности таких изменений: антиоксидантная активность сыворотки крови юношей была выше, чем девушек; в моче – зависимость носила обратный характер.

Отличия в уровне суммарной антиоксидантной активности не являлись статистически значимыми. Некоторое ее уменьшение в сыворотке крови девушек может быть связано с большим, чем у юношей, дефицитом в рационе питания β -каротина, витамина С и других нутриентов, обладающих антиоксидантным действием. А большая, чем у юношей, антиоксидантная активность в моче девушек, возможно, обусловлена гормональными особенностями организма. Для установления статистически значимых результатов необходимы дальнейшие исследования с большим количеством респондентов.

Необходимо отметить, что работы по изучению антиоксидантного статуса жителей Байкальского региона (основных этнических и возрастных групп) не-

Таблица 4. Содержание витаминов в суточном рационе питания студентов ($M \pm \sigma$)

Показатель	Юноши (n=30)			Девушки (n=44)		
	норма [17]	потребление	отклонение от нормы, %	норма [17]	потребление	отклонение от нормы, %
β -Каротин, мг	5,0	3,1 \pm 0,2*	-38,0	5,0	1,9 \pm 0,8*	-62,0
Витамин В ₁ , мг	1,5	1,4 \pm 0,7	-6,7	1,5	0,8 \pm 0,1*	-46,7
Витамин В ₂ , мг	1,8	1,7 \pm 0,8	-5,6	1,8	0,6 \pm 0,1*	-66,7
Витамин РР, мг	20,0	18,0 \pm 0,9	-10,0	20,0	17,0 \pm 1,8	-15,0
Витамин С, мг	90,0	74,0 \pm 3,5*	-17,8	90,0	50,0 \pm 3,9*	-44,4

Таблица 5. Содержание минеральных веществ в суточном рационе питания студентов ($M \pm m$)

Показатель	Юноши (n=19)			Девушки (n=44)		
	норма [17]	потребление	отклонение от нормы, %	норма [17]	потребление	отклонение от нормы, %
Na, мг	1300	2039 \pm 102*	+56,8	1300	2277 \pm 114*	+75,2
K, мг	2500	2364 \pm 120	-5,4	2500	1655 \pm 93*	-33,8
Ca, мг	1000	697 \pm 35*	-30,3	1000	415 \pm 22*	-58,5
P, мг	800	966 \pm 41*	+20,8	800	594 \pm 110*	-25,8
Mg, мг	400	345 \pm 15*	-13,8	400	212 \pm 22*	-47,0
Fe, мг	10	23,0 \pm 1,9*	+130,0	18	12,0 \pm 1,5*	-33,3

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверно относительно нормы.

Таблица 6. Суммарная антиоксидантная активность биологических жидкостей организма ($M \pm m, min-max$)

Биологическая жидкость организма	Суммарная антиоксидантная активность (стандарт кверцетин, мг/л $\times 10^{-2}$)	
	юноши (n=11)	девушки (n=19)
Сыворотка крови	6,92 \pm 0,21 (6,74–7,45)	6,36 \pm 0,25 (5,99–7,00)
Моча	7,75 \pm 0,78 (6,45–8,91)	8,81 \pm 1,85 (6,43–12,28)
Слюна	4,22 \pm 0,35 (3,66–4,89)	4,19 \pm 0,21 (3,43–5,32)

многочисленны. Так, в работе Л.И. Колесниковой и соавт. (2012) установлены особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья [26]. В работе отмечено, что у мужчин бурятской этногруппы в сравнении с русскими при нарастании вторичных продуктов липопероксидации (кетодиенов и сопряженных триенов) в сыворотке крови установлено снижение активности системы антиоксидантной защиты (уровня α -токоферола, ретинола, восстановленного и окисленного глутатиона, а также активности супероксиддисмутазы). У женщин бурятской этногруппы в сравнении с русскими при увеличении концентрации первичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) наблюдается адекватный антиоксидантный ответ. В работе отмечено, что комплексное исследование состояния антиоксидантного статуса и процессов липопероксидации у практически здоровых лиц расширяет представления об адаптационно-компенсаторных реакциях и может стать основой для эффективного мониторинга здоровья человека.

В работе Л.И. Колесниковой и соавт. (2015) представлен анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студенток, проживающих в общежитии и на съемных квартирах [7]. В работе отмечено, что у студенток, проживающих в общежитии, содержание ретинола (измеряли спектрофлуориметрически) в сыворотке крови было в 1,5 раза ниже, чем у студенток, проживающих на съемных квартирах. При анализе общей антиокислительной активности сыворотки крови (оценивали с использованием в качестве модельной системы суспензии липопропротеидов желтка куриных яиц) отмечено снижение данного параметра в обеих группах студенток. Авторами также установлено, что энергетическая ценность суточного рациона у девушек обеих групп была ниже энергетических затрат, при этом более калорийное питание получали студентки, проживающие на съемных квартирах. Кроме этого, в рационе питания студенток, проживающих в общежитии, преобладали углеводы, а у студенток, проживающих на съемных квартирах, преобладали жиры. Авторы делают вывод, что группой повышенного риска в отношении несбалансированного питания и адаптационных возможностей являются сту-

дентки, проживающие в условиях общежития, в чем решающую роль играет невысокое материальное обеспечение последних.

Состояние антиоксидантной системы организма важно оценивать как у практически здоровых людей, так и при различных заболеваниях. Например, в работе Р.Л. Полтавской и соавт. (2012) исследовано количественное содержание в сыворотке крови водорастворимых антиоксидантов (амперометрическим методом), церулоплазмينا и трехвалентного железа у пациентов с синдромом алкогольной зависимости [27]. Авторами отмечено, что у больных меняется уровень компонентов антиоксидантной системы: повышается содержание антиоксидантов и церулоплазмينا и снижается количество железа. Выявлены гендерные особенности таких изменений: у мужчин в большей степени увеличено содержание антиоксидантов, чем у женщин, тогда как церулоплазмин и железо доминировали у женщин. Антиоксидантная активность сыворотки крови здоровых респондентов составила $7,0 \times 10^{-2}$ мг/л, что соответствует полученным нами данным.

Полученные данные указывают на возможность экспресс-оценки суммарного антиоксидантного потенциала организма по соответствующим показателям биологических жидкостей. Однако выбор наиболее адекватной жидкости в качестве интегрального показателя антиоксидантной системы требует дополнительных исследований.

Поддерживать организм в здоровом состоянии – значит сохранять необходимый баланс между генерацией свободных радикалов и их нейтрализацией системой противоокислительной защиты, главным звеном которой являются антиоксиданты. Часть антиоксидантов поступает в организм с пищей, а другая синтезируется в организме. Таким образом, для поддержания антиоксидантного статуса организма (в частности студенток) необходимо качественно и количественно сбалансировать рацион питания. Необходимо включить в него продукты, богатые полноценным белком, сложными углеводами, витаминами и микроэлементами.

Другим не менее перспективным способом формирования антиоксидантного потенциала является разработка и использование функциональных продуктов, обогащенных антиоксидантами.

Сведения об авторах

Лебедева Светлана Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)

E-mail: lebedeva1959@mail.ru

Жамсаранова Сэсэгма Дашиевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», профессор кафедры фармакологии и традиционной медицины Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

E-mail: univer@bsu.ru

Чукаев Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой фармакологии и традиционной медицины Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

E-mail: univer@bsu.ru

Дымшеева Лариса Доржиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и традиционной медицины Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)
E-mail: univer@bsu.ru

Литература

- Kusano C., Ferrari B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies // *J. Cell Mol. Biol.* 2008. Vol. 7. P. 1–15.
- Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. P. 1493–1495.
- Агаджанян Н.А., Труханова А.И., Шендеров Б.А. Этюды об адаптации и путях сохранения здоровья. М.: Сирин, 2002. 156 с.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс // *Вопр. питания.* 2013. Т. 83, № 3. С. 11–18.
- Коденцова В.М., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А. и др. Состав жирового компонента рациона и обеспеченность организма жирорастворимыми витаминами // *Вопр. питания.* 2014. Т. 83, № 6. С. 4–17.
- Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Оценка витаминного статуса студентов Московского вуза по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови // *Вопр. питания.* 2015. Т. 84, № 5. С. 64–75.
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студенток // *Вопр. питания.* 2015. № 4. С. 66–73.
- Бакуменко О.Е., Доронин А.Ф., Шендеров Б.А., Шатнюк Л.Н. Оценка состояния здоровья и анализ фактического рациона питания учащихся вуза // *Вестн. ОГУ.* 2005. № 11. С. 43–47.
- Османов Э.М., Ронжина Г.П., Дорофеева Е.А. и др. Проблемы питания современного студента // *Вестн. ТГУ.* 2010. Т. 15, вып. 2. С. 685–687.
- Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация: пер. с англ. М.: Мир, 1988. 568 с.
- Гаппаров М.М., Перлова Ю.В. Влияние структуры питания и окружающей среды на неспецифическую резистентность организма детей и их физическое развитие // *Вопр. питания.* 2005. № 1. С. 33–36.
- Лакшин А.М., Кожевникова Н.Г. Питание как фактор формирования здоровья и работоспособности студентов // *Вопр. питания.* 2008. Т. 77, № 1. С. 42–45.
- Сахарова О.Б., Кичу П.Ф., Лапардин М.П. и др. Состояние питания и заболеваемость студентов Дальневосточного государственного университета // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2009. № 4–5. С. 168–170.
- Тутельян В.А. Гигиена питания: современные проблемы // *Здравоохран. Рос. Федерации.* 2008. № 1. С. 8–9.
- Химический состав пищевых продуктов: Кн. 1. Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов / под ред. И.М. Скурихина, М.Н. Волгарева. М.: Агропромиздат, 1987. 224 с.
- Химический состав пищевых продуктов: Кн. 2. Справочные таблицы содержания аминокислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов / под ред. И.М. Скурихина, М.Н. Волгарева. М.: Агропромиздат, 1987. 360 с.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08. М.: Минздрав РФ, 2008. 42 с.
- Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 392 с.
- Яшин А.Я., Яшин Я.И. Аналитические возможности жидкостного хроматографа «Цвет Яуза» с электрохимическими детекторами // *Рос. хим. журн. (журн. Рос. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева).* 2002. Т. 46, № 4. С. 109–115.
- Чижевский Г.Б., Кишинская Д.С. К вопросу о гигиенической оценке питания студентов // *Актуальные проблемы питания: материалы науч.-практ. конф.* Пермь, 2008. С. 201–202.
- Технический регламент таможенного союза ТР ТС 022/2011. Пищевая продукция в части ее маркировки. 29 с.
- Sarmadi B.N., Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins: a review // *Peptides.* 2010. Vol. 31. P. 1949–1956.
- Мисин В.М., Сажина Н.Н., Короткова Е.И. Сравнительный анализ суммарного содержания антиоксидантов и их активности в плазме крови человека // *Тез. докл. VIII Межд. конф. «Биоантиоксидант».* М., 2010. С. 303–304.
- Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // *Рос. хим. журн. (журн. Рос. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева).* 2008. Т. LII, № 2. С. 130–135.
- Наумова Н.Л. Современный взгляд на проблему исследования антиоксидантной активности пищевых продуктов // *Вест. ЮУрГУ.* 2014. Т. 2, № 1. С. 5–8.
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья // *Вопр. питания.* 2012. № 3. С. 46–51.
- Полтавская Р.Л., Чупахина Г.Н., Мелешенко Т.В. Состояние антиоксидантной системы крови пациентов с синдромом алкогольной зависимости // *Вест. Балтийского федер. ун-та им. И. Канта.* 2012. Вып. 7. С. 28–32.

References

- Kusano C., Ferrari B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *J Cell Mol Biol.* 2008; 7: 1–15.
- Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr.* 2007; 137: 1493–5.
- Agadzhanjan N.A., Truhanova A.I., Shenderov B.A. Etudes about adaptation and paths of preservation of health. Moscow: Sirin, 2002: 156 p. (in Russian)
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Mazo V.K. Vitamins and oxidizing stress. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2013; 83 (3): 11–18. (in Russian)
- Kodentsova V.M., Kochetkova A.A., Smirnova E.A., et al. Structure of a fatty component of a diet and security of an organism with liposoluble vitamins. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2014; 83 (6): 4–17. (in Russian)
- Beketova N.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., et al. Estimation of vitamin status of Moscow student according to data on vitamins intake and their levels in blood. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2015; 84 (5): 64–75. (in Russian)
- Kolesnikova L.I., Darenskaja M.A., Grebenkina L.A., et al. Analysis of the antioxidatic status and actual delivery of students. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2015; 4: 66–73. (in Russian)
- Bakumenko O.E., Doronin A.F., Shenderov B.A., Shatnjuk L.N. Assessment of the state of health and analysis of the actual food

- allowance of pupils of higher education institution. Vestnik OGU [Bulletin of OGU]. 2005; 11: 43–7. (in Russian)
9. Osmanov J.E.M., Ronzhina G.P., Dorofeeva E.A., et al. Problems of a delivery of the modern student. Vestnik TGU [Bulletin of TGU]. 2010; 15 (2): 685–7. (in Russian)
 10. Hochachka P., Somero Dzh. Biochemical adaptation: The lane with English. Moscow: Mir, 1988: 568 p. (in Russian)
 11. Gapparov M.M., Pervova Ju.V. Influence of structure of a delivery and surrounding medium on nonspecific resistance of an organism of children and their physical development. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2005; 1: 33–6. (in Russian)
 12. Lakshin A.M., Kozhevnikova N.G. Delivery as factor of formation of health and efficiency of students. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2008; 77 (1): 42–5. (in Russian)
 13. Saharova O.B., Kiku P.F., Lapardin M.P., et al. Condition of a delivery and incidence of students of the Far East state university. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka [Health. Medical Ecology. Science]. 2009; (4–5): 168–70. (in Russian)
 14. Tutelyan V.A. Hygiene of a delivery: the modern problems. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii [Health Care of the Russian Federation]. 2008; (1): 8–9. (in Russian)
 15. Chemical composition of foodstuff: Book 1. Help tables of content of the main feedstuffs and the power value of foodstuff. In: I.M. Skurikhin, M.N. Volgarev (eds). Moscow: Agropromizdat, 1987: 224 p. (in Russian)
 16. Chemical composition of foodstuff: Book 2. Help tables of content of amino acids, vitamins, macro- and trace substances, organic acids and carbohydrates. In: I.M. Skurikhin, M.N. Volgarev. Moscow: Agropromizdat, 1987: 360 p. (in Russian)
 17. Standards of physiological needs for energy and feedstuffs for various groups of the population of the Russian Federation. Metodicheskie rekomendatsii. MR 2.3.1.2432-08. Moscow: Minzdrav RF, 2008: 42 p. (in Russian)
 18. Martinchik A.N., Maev I.V., Janushevich O.O. General nutritsiologiya: Manual. Moscow: Medpress-inform, 2005: 392 p. (in Russian)
 19. Yashin A.Ya., Yashin Ya.I. Analytical opportunities of the liquid Tsveyauza chromatograph with electrochemical detectors. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal (zhurnal khimicheskogo obshhestva im. D.I. Mendeleeva) [The Russian Chemical Journal (The Journal of Chemical Society of D.I. Mendeleev)]. 2002; 46 (4): 109–15. (in Russian)
 20. Chizhevskiy G.B., Kishinskaya D.S. To a question of a hygienic assessment of a delivery of students. In: Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye problemy pitaniya». [Proceedings of the scientific-practical conference «Actual Problems of a Nutrition»] Perm', 2008: 201–2. (in Russian)
 21. Technical regulations of the Customs union of TR CU 022/2011. Food products regarding her marking. 29 p. (in Russian)
 22. Sarmadi B.N., Ismail A. Antiohidative peptides from food proteins: a review. Peptides. 2010; 31: 1949–56.
 23. Misin V.M., Sazhina N.N., Korotkova E.I. The comparative analysis of cooperative content of antioxidants and their activity in a blood plasma of the person. In: Tezisy dokladov VIII Mezhdunarodnoy konferentsii «Bioantioksidant» [Theses of reports of the VIII International conference «Bioantioksidant»]. Moscow, 2010: 303–4. (in Russian)
 24. Jashin A.Ja. Injection and flowing system with the amperometric detector for the selection definition of antioxidants in foodstuff and drinks. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal (zhurnal khimicheskogo obshhestva im. D.I. Mendeleeva) [The Russian Chemical Journal (The Journal of Chemical Society of D.I. Mendeleev)]. 2008; LII (2): 130–5. (in Russian)
 25. Naumova N.L. The modern view on a problem of a research of antioxidant activity of foodstuff. Vestnik JuUrGU [Bulletin of JuUrGU]. 2014; 2 (1): 5–8. (in Russian)
 26. Kolesnikova L.I., Darenskaja M.A., Grebenkina L.A., et al. Features of a condition of antioxidatic system at healthy faces of the basic ethnic groups of Baikal Region. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2012; 3: 46–51. (in Russian)
 27. Poltavskaja R.L., Chupahina G.N., Meleshenko T.V. Condition of antioxidatic system of blood of patients with a syndrome of an alcohol addiction. Vestnik Baltiyskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta [Bulletin of the Baltic University of I. Kant]. 2012; 7: 28–32. (in Russian)

Для корреспонденции

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-71
 E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

Сидорова Ю.С.¹, Мазо В.К.², Зорин С.Н.¹, Стефанова И.Л.²

Оценка биологической ценности и антигенности коагулированного белка куриного яйца

The evaluation of biological value and immunochemical characteristics of the coagulated chicken egg white

Sidorova Yu.S.¹, Mazo V.K.², Zorin S.N.¹, Stefanova I.L.²

¹ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

² Всероссийский научно-исследовательский институт птицеперерабатывающей промышленности – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр “Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства”» РАН, р.п. Ржавки, Солнечногорский район, Московская область

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

² All-Russian Scientific Research Institute of Poultry Processing Industry – Branch of the Federal Scientific Center «All-Russian Research and Technology Institute of Poultry» of the Russian Academy of Sciences, Rzavki, Solnechnogorsk district, Moscow Region

*Целью работы явилось исследование биологической ценности коагулированного белка куриного яйца *in vivo* на растущих крысах-самцах и сравнительная иммунохимическая оценка его антигенности *in vitro*. Эксперимент проводили на 50 растущих крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 80 ± 5 г. Животных рандомизировали на 3 группы ($n=16$): контрольную группу (Г1) и 2 опытные группы (Г2 и Г3). Животные всех трех групп получали изокалорийные и изоазотистые рационы: крысы группы Г1 получали базовый полусинтетический рацион на основе казеина (20% белка казеина по калорийности); крысы опытных групп Г2 и Г3 получали такие же полусинтетические рационы, в которых казеин был полностью заменен соответственно на белок куриного яйца (БКЯ) и коагулят БКЯ. Средняя поедаемость корма животными группы Г3, получавшими коагулят БКЯ, была статистически значимо ниже ($13,7 \pm 0,6$ г/сут; $p < 0,05$) по сравнению как с животными контрольной группы Г1 ($18,4 \pm 0,6$ г/сут), так и с животными опытной группы Г2 ($19,2 \pm 0,5$ г/сут). Причем прирост массы тела животных группы Г3, получавших коагулированный БКЯ, достоверно от контрольных животных группы Г1 не отличался. Уже на 8-е сутки эксперимента прирост массы тела животных группы Г2, получавших нативный БКЯ, был статистически значимо выше по сравнению*

Для цитирования: Сидорова Ю.С., Мазо В.К., Зорин С.Н., Стефанова И.Л. Оценка биологической ценности и антигенности коагулированного белка куриного яйца // *Вопр. питания*. 2018. Т. 87. № 1. С. 44–50. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10005.

Статья поступила в редакцию 10.10.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Sidorova Yu.S., Mazo V.K., Zorin S.N., Stefanova I.L. The evaluation of biological value and immunochemical characteristics of the coagulated chicken egg white. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 44–50. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10005. (in Russian)

Received 10.10.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

с другими группами. Коэффициент эффективности белка для животных группы Г3, получавших коагулят БКЯ, был значимо выше ($1,96 \pm 0,04$) по сравнению со значениями коэффициента как для животных контрольной группы Г1, получавших казеин ($1,49 \pm 0,05$, $p < 0,01$), так и для животных опытной группы Г2, получавших БКЯ ($1,60 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Результаты иммуноферментного тестирования сохранности исходной антигенности овалбумина в нативном БКЯ свидетельствовали, что его содержание составило 33,0% относительно стандарта интактного овалбумина, антигенность которого принята за 100%. Разработанный процесс коагуляции способствовал снижению антигенности до 2,17%. Совокупность полученных данных свидетельствует о высокой биологической ценности и пониженной антигенности коагулированного БКЯ, что делает перспективным его использование в составе пищевых продуктов массового спроса и специализированных пищевых продуктов.

Ключевые слова: коагулированный белок куриного яйца, биологическая ценность, коэффициент эффективности белка, истинная усвояемость, антигенность

The aim of the study was to investigate in vivo the biological value of the coagulated chicken egg white on growing rats and a comparative immunochemical evaluation in vitro of its antigenic power. The experiment was carried out on 50 growing Wistar male rats with a body weight of 80 ± 5 g. The animals were randomly divided into 3 groups ($n=16$): control group G1 and two experimental groups G2 and G3. The animals of the control group (G1) received a basic isocaloric and isonitrogenous (20% protein of casein by caloric content) semi-synthetic diet. The animals of the experimental groups G2 and G3 received the same semi-synthetic diet in which casein was replaced by chicken egg white (CEW) and coagulated CEW, respectively. The average food intake of group G3 animals, who received the CEW coagulate, was significantly lower (13.7 ± 0.6 g per day, $p < 0.05$) in comparison with the control group G1 (18.4 ± 0.6 g) and the experimental group G2 (19.2 ± 0.5 g). Moreover, body weight gain of animals treated with coagulated CEW didn't differ significantly from the control G1 animals. Already on the 8th day of the experiment, the body weight gain of G2 animals, who consumed native CEW, was significantly higher in comparison with both other groups. The protein efficiency ratio (PER) for animals of the G3 group was significantly higher (1.96 ± 0.04) than the values for the animals of the control group G1 receiving casein (1.49 ± 0.05 , $p < 0.01$), and for the animals of the experimental group G2 receiving CEW (1.60 ± 0.02 , $p < 0.05$). The results of immunoenzymatic testing of the initial antigenic power of ovalbumin in native CEW indicated that its content was 33.0% relative to the standard ovalbumin value, antigenic power of which was assumed to be 100%. The developed process of coagulation contributed to a decrease in antigenic power to 2.17%. The obtained data indicate a high biological value and low antigenic power of the coagulated CEW, which makes it prospective for the usage in the composition of food products of mass demand and specialized food products.

Keywords: coagulated chicken egg white, biological value, protein efficiency ratio, true digestibility, antigenic power

Сбалансированный аминокислотный состав белка куриного яйца (БКЯ) определяет перспективы его эффективного использования в качестве функционального пищевого ингредиента (ФПИ) в составе широкого спектра специализированных пищевых продуктов высокой биологической и пищевой ценности. Разработанная технология получения коагулированного БКЯ направлена на расширение ассортимента функциональных пищевых яйцепродуктов, характеризующихся высокими органолептическими показателями [1]. Проведенное ранее исследование свидетельствует, что в коагулированном яичном белке, получаемом тепловой обработкой и подкислением органическими кислотами яичной массы, содержание незаменимых аминокислот существенно не отличалось от исходно-

го охлажденного белка, за исключением некоторого снижения содержания триптофана вследствие перехода этой аминокислоты в сыворотку [2]. Показатели биологической ценности белка, как известно, зависят и от его аминокислотного сора, и от его усвояемости и наиболее обоснованно определяются в биологическом эксперименте на растущих животных или в исследовании с привлечением добровольцев [3]. Важным показателем перспективности применения белка в составе продуктов для питания детей (особенно раннего возраста) является снижение его потенциальных аллергизирующих свойств, зависящих в определенной степени от сохранения исходной антигенности [4]. Соответственно **целями** нашей работы в плане характеристики коагулированного БКЯ стали исследование

его биологической ценности *in vivo* на растущих крысах-самцах линии Вистар и сравнительная иммунохимическая оценка его антигенности *in vitro*.

Материал и методы

Коагулированный БКЯ получен отделением от желтка куриного яйца, перемешиванием жидкой белковой массы, подкислением лимонной кислотой с добавлением хлористого натрия (0,13 и 0,8% соответственно), выдерживанием при комнатной температуре (24 °С) в течение 15 мин и последующей тепловой обработкой смеси в одну стадию до достижения структуры зерненого творога при постоянном перемешивании [5]. После отделения жидкой фазы полученный коагулят был охлажден и лиофильно высушен. Нативный БКЯ получен отделением от желтка куриного яйца и лиофильно высушен. В рационе контрольной группы использовали казеин пищевой кислотный («Тагрис Молоко», РФ, 90% белка).

Содержание антигенных структур овальбумина (интактного овальбумина): в лиофилизированных образцах нативного БКЯ и диспергированного коагулированного БКЯ определяли непрямым иммуноферментным методом согласно [7], используя в качестве стандарта (интактного овальбумина) 5-кратно перекристаллизованный овальбумин куриного яйца, поликлональные моноспецифические кроличьи антитела против этого белка и автоматический иммуноферментный анализатор «ЭФОС 9305» (ОАО «МЗ Сапфир», РФ). Для проведения иммуноферментного анализа 1 г образца коагулированного БКЯ был диспергирован в 10 см³ 0,01 М К-фосфатного буфера рН 7,3±0,1 с 0,15 М NaCl (PBS) в течение 5 мин на установке «Т 25 basic» (Германия) до получения однородной мелкодисперсной взвеси. Затем к 1,0 см³ взвеси добавляли 9,0 см³ PBS, содержащего 0,5% нормальной лошадиной сыворотки.

Сравнительную оценку *in vivo* биологической и пищевой ценности коагулированного БКЯ проводили в эксперименте на 50 растущих крысах-самцах линии Вистар

с исходной массой тела 80±5 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Исследования на животных выполнены в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 193н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и требованиями, изложенными в Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Животные были адаптированы в лаборатории в течение 7 сут до начала эксперимента. Во время этого периода осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных. В эксперимент были взяты животные без признаков отклонений здоровья.

Животных распределяли по группам с применением принципа рандомизации таким образом, чтобы средняя масса тела животных статистически не различалась между группами. После распределения по группам животных содержали по 1 особи в клетках из поликарбоната при 12/12-часовом режиме освещенности и температуре 25±1 °С. Животные были разделены на 3 группы: контрольную 1-ю группу (n=16) составили крысы с массой тела 119±1,5 г и две опытные, 2-ю и 3-ю группы (n=16), – крысы с массой тела соответственно 118±2,3 и 118±1,9 г. Животные всех групп получали базовый изокалорийный (380 ккал/100 г сухого корма) и изоазотистый (20% белка казеина по калорийности) полусинтетический рацион. Животные 1-й контрольной группы (Г1) получали рацион, в котором в качестве источника белка использовали казеин, животные опытных 2-й (Г2) и 3-й (Г3) групп получали рацион, в котором казеин был полностью заменен на БКЯ и коагулированный БКЯ соответственно. Состав полусинтетических рационов всех групп представлен в табл. 1.

Воду и корм животные получали *ad libitum*. На протяжении всего исследования, длительность которого составила 29 сут, определяли индивидуальные показатели поедаемости корма и прироста массы тела каждого животного: через сутки на протяжении всего эксперимента контролировали потребление корма, 1 раз в неделю животных взвешивали.

Таблица 1. Состав полусинтетических рационов

Компонент	Содержание на 100 г корма, г		
	Г1	Г2	Г3
Казеин (81% белка)	25,0	–	–
БКЯ (80% белка)	–	25,0	–
Коагулят БКЯ (77% белка)	–	–	25,00
Жировая композиция	Подсолнечное масло, г	5,0	5,0
	Лярд, г	5,0	5,0
Крахмал, г	58,0	58,0	58,0
Минеральная смесь*, г	4,0	4,0	4,0
Смесь жирорастворимых витаминов в подсолнечном масле*, мл	1,0	1,0	1,0
Смесь водорастворимых витаминов*, г	0,1	0,1	0,1
Калорийность, ккал	381	380	380

Примечание. * – состав минеральной и витаминных смесей см. [8]. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

С 24-х по 26-е сутки, в так называемый обменный период, помимо перечисленных показателей определяли количество азота в корме и выведенного с калом.

На 29-е сутки депривированных голодом в течение ночи животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Собранную после декапитации животного кровь центрифугировали в течение 15 мин при 500g, сыворотку хранили при -20 °С.

В сыворотке крови на автоматическом анализаторе «Konelab 20i» («Thermo Scientific», Финляндия) определяли концентрации триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП).

Сравнительное определение биологической ценности коагулированного белка куриного яйца, нативного белка куриного яйца и казеина «ростовыми» методами. Оценивали скорость роста лабораторных животных и определяли коэффициент эффективности белка (КЭБ) индивидуально для каждой крысы. Определяли прирост массы тела у лабораторных животных в граммах на 1 г потребленного ими белка [3, 9, 10] и рассчитывали КЭБ по формуле (1):

$$\text{КЭБ} = \frac{W_t - W_0}{I_p} = \frac{\Delta W}{I_p}, \quad (1)$$

где ΔW – прирост массы тела крысы (в граммах) за экспериментальный период, W_t – масса тела крысы (в граммах) в последние сутки экспериментального периода, W_0 – масса тела крысы (в граммах) в первые сутки экспериментального периода; I_p – количество белка, потребленного крысой (в граммах) за экспериментальный период.

Количество белка, потребленного крысой (I_p), рассчитывали по его экспериментально определенному содержанию в съеденном крысой корме. Съеденный крысой корм (поедаемость) определяли по разности между количеством корма, полученным крысой за весь экспериментальный период, и суммарным не съеденным ею остатком этого корма.

Сравнительное определение истинной усвояемости коагулированного белка куриного яйца, нативного белка куриного яйца и казеина. Метод расчета истинной усвояемости азота ($D_{\text{ист.}}$) основан на определении доли истинно абсорбированного в желудочно-кишечном тракте крысы азота ($A_{\text{ист.}}$), выраженной в процентах от азота, потребленного животным с пищей (I). Значение истинной усвояемости азота соответствует значению истинной усвояемости белка. Количество азота, выделяемого с калом в течение суток крысой, находящейся на безбелковом рационе, принимали равным 0,023 г [10].

Истинную усвояемость белка рассчитывали по формуле:

$$D_{\text{ист.}} = \frac{I - (F - F_k)}{I} \times 100\% = \frac{A_{\text{ист.}}}{I} \times 100\%, \quad (2)$$

где $D_{\text{ист.}}$ – истинная усвояемость (в %), I – общее количество азота, потребленного крысой с пищей в течение

балансового периода (в граммах), F – количество азота, экскретированного с калом крысой в течение балансового периода (в граммах), F_k – количество азота, экскретированного с калом крысой, находившейся на безбелковой диете в течение такого же балансового периода (в граммах), $A_{\text{ист.}}$ – истинное количество азота, абсорбированного в желудочно-кишечном тракте у крысы в течение балансового периода (в граммах).

Истинную усвояемость белка рассчитывали индивидуально для каждой крысы.

Содержание общего азота в рационе и фекалиях определяли методом Кьельдаля (с предварительной минерализацией) [6] с применением автоматического анализатора «Kjeltec 8100» («FOSS Analytical AB», Швеция).

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics 20, используя непараметрический ранговый критерий Мана-Уитни и критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На протяжении всего эксперимента с использованием растущих крыс линии Вистар по сравнительному определению биологической и пищевой ценности коагулированного БКЯ, исходного нативного БКЯ и эталонного белка – казеина коровьего молока – общее состояние всех животных по внешнему виду, качеству шерстного покрова и поведению при ежедневном осмотре было удовлетворительным.

Средняя поедаемость корма для животных контрольной 1-й группы за весь период составила 18,4±0,6 г, для животных опытной 2-й группы – 19,2±0,5 г и для животных 3-й опытной группы – 13,7±0,6 г. Средняя поедаемость корма животными опытной 3-й группы, получавшими коагулят БКЯ, была статистически значимо ниже по сравнению как с животными 1-й контрольной группы, так и с животными 2-й опытной группы Г2 ($p < 0,05$).

На рис. 1 приведен график изменения массы тела животных всех групп за весь период эксперимента.

Как видно из представленных данных, уже на 8-е сутки эксперимента прирост массы тела животных 2-й опытной группы, получавшей БКЯ, был статистически значимо выше по сравнению с параметром обеих других групп, причем средняя потребляемость корма животными этой группы от контрольной группы достоверно не отличалась. Прирост массы тела животных 3-й опытной группы, получавших коагулированный БКЯ, достоверно от 1-й контрольной группы не отличался при статистически значимо более низкой потребляемости корма.

В табл. 2 представлены результаты определения показателей липидного обмена и глюкозы сыворотки крови.

Из представленных данных видно, что статистических различий таких показателей липидного обмена, как концентрации холестерина, триглицеридов и ЛПНП, для всех групп не обнаружено. Концентрация ЛПВП

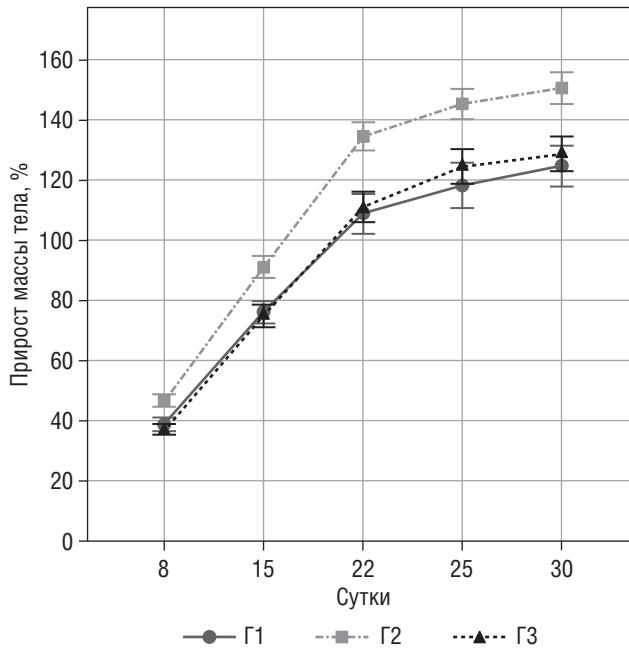


Рис. 1. Прирост массы тела животных на протяжении эксперимента

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных из групп Г1 и Г2.

у крыс из 3-й группы было выше ($p < 0,01$) по сравнению с показателем животных 2-й опытной группы и при этом находилась в пределах нормы для данного вида животных. ЛПВП в первую очередь обеспечивают функцию обратного транспорта холестерина, помимо этого выполняют ряд других протективных функций: осуществляют транспорт полиненасыщенных жирных кислот, обладают антиоксидантной активностью, регулируют активность глюкокортикоидов. Вы-

явленное повышение содержания ЛПВП в сыворотке крови животных, потреблявших коагулят БКЯ, отражает благоприятное влияние этого белка на липидный обмен.

Концентрация глюкозы натощак у животных опытной группы Г2 была достоверно ниже по сравнению с показателем животных контрольной группы.

В табл. 3 представлены результаты определения изменений массы тела животных, поедаемости ими корма и истинной усвояемости казеина, БКЯ и коагулята БКЯ в обменный период.

В так называемый обменный период крысы всех групп продолжали набирать массу тела, хотя средние значения этого показателя достоверно не различались. Важно отметить, что при этом более низкой прибавке массы тела животных 3-й опытной группы как по сравнению с животными контрольной, так и с животными другой опытной группы соответствовала более низкая поедаемость корма.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среднее количество коагулированного БКЯ, потребляемого крысой с кормом за обменный период, было более чем в 1,5 раза меньше такового для животных, потреблявших стандартный казеиновый рацион и содержащий БКЯ рацион, а истинная усвояемость всех трех белков при этом практически не различалась.

На рис. 2 показаны средние значения коэффициента эффективности казеина, БКЯ и коагулята БКЯ, определенные за весь период эксперимента.

Как видно из представленных данных, КЭБ для животных 3-й группы, получавших коагулят БКЯ, был статистически значимо выше по сравнению со значениями КЭБ как для животных контрольной группы, получавших казеин ($p < 0,01$), так и для животных 2-й опытной группы, получавших БКЯ ($p < 0,05$). В свою очередь КЭБ для жи-

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови животных ($M \pm m$)

Показатель	Г1 (n=15)	Г2 (n=16)	Г3 (n=16)
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,2	3,7±0,2*	4,7±0,2#
Холестерин, ммоль/л	2,2±0,1	2,0±0,1	2,3±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,18±0,04	1,04±0,05	1,26±0,04#
ЛПНП, ммоль/л	0,79±0,1	0,73±0,1	0,78±0,1

Примечание. Здесь и в табл. 3 и на рис. 2: * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных из Г1; # – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных из Г2. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 3. Изменения массы тела животных, поедаемости корма и истинная усвояемость казеина, белка куриного яйца (БКЯ) и коагулята белка куриного яйца в обменный период ($M \pm m$)

Показатель	Казеин	БКЯ	Коагулят БКЯ
Прирост массы тела за обменный период, %	3,3±1,2	2,4±0,7	1,9±0,5
Корм, потребленный крысой за обменный период, г	45,2±2,5	41,7±2,5	28,1±1,8*.#
Азот, потребленный крысой за обменный период, г	2,9±0,2	2,6±0,2	1,8±0,1*.#
Азот в фекалиях в обменный период, г	0,042±0,003#	0,057±0,003	0,045±0,002#
Истинная усвояемость ($D_{ист.}$), %	100,6±0,3	99,6±0,3	100,5±0,3

вотных, получавших БКЯ, был также достоверно, хотя и незначительно, выше по сравнению с его значением для животных контрольной группы, получавших казеин ($p < 0,05$)

Результаты иммуноферментного тестирования сохранности исходной антигенности овальбумина в нативном БКЯ свидетельствовали, что его содержание составило 33,0% относительно стандарта интактного овальбумина, антигенность которого принята за 100%. Разработанный процесс коагуляции способствовал снижению антигенности (также относительно антигенности стандарта интактного овальбумина) до 2,2%.

Заключение

Совокупность полученных данных свидетельствует о высокой биологической ценности коагулированного БКЯ, полученного с использованием кислотно-солевого гидролиза и теплового нагрева. Результаты иммуноферментного тестирования сохранности исходной антигенности овальбумина в коагулированном БКЯ (показателя потенциальной аллергенности) свидетельствуют о том, что тепловое воздействие в сочетании с подкислением раствора привело к снижению этого показателя в коагулированном белке по сравнению с нативным БКЯ более чем в 15 раз. Этот результат является важным дополнительным аргументом перспективности исполь-

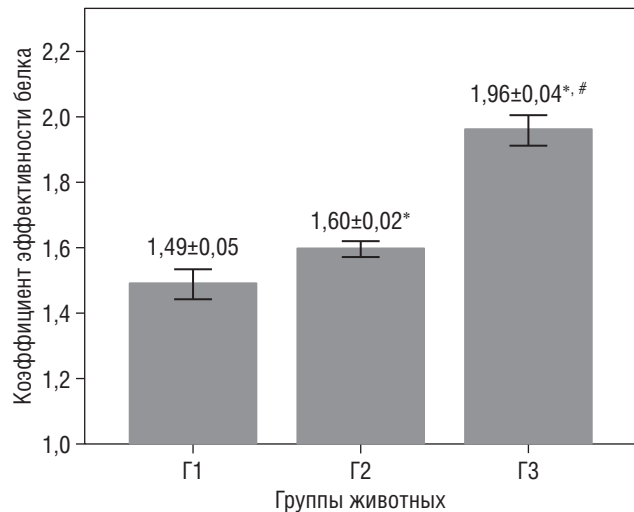


Рис. 2. Средние значения коэффициента эффективности казеина, белка куриного яйца и коагулята белка куриного яйца за весь период эксперимента

зования коагулята БКЯ в составе пищевых продуктов массового спроса и специализированных пищевых продуктах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-16-04047).

Сведения об авторах

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

Мазо Владимир Кимович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории технологии детских и специальных продуктов Всероссийского научно-исследовательского института птицеперерабатывающей промышленности – филиала ФГБНУ «Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства»» РАН (р.п. Ржавки, Солнечногорский район, Московская область)

E-mail: mazo@ion.ru

Зорин Сергей Николаевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: zorin@ion.ru

Стефанова Изабелла Львовна – доктор технических наук, главный научный сотрудник лаборатории технологии детских и специальных продуктов Всероссийского научно-исследовательского института птицеперерабатывающей промышленности – филиала ФГБНУ «Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства»» РАН (р.п. Ржавки, Солнечногорский район, Московская область)

E-mail: dp.vniipp@mail.ru

Литература

1. Гушин В.В., Стефанова И.Л., Клименкова А.Ю. Разработка новых видов продуктов из яичного белка // Птица и птицепродукты. 2015. № 2. С. 22–24.
2. Стефанова И.Л., Клименкова А.Ю. Обоснование технологии производства коагулированного яичного белка и продуктов на его основе // Птица и птицепродукты. 2016. № 3. С. 37–40.
3. Высоцкий В.Г. Экспериментальное обоснование потребностей человека в белке : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1977.
4. Ногаллер А.М., Гушин И.С., Мазо В.К., Гмошинский И.В. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов. М. : Медицина, 2008. 336 с.
5. Гушин В.В., Кулишев Б.В., Стефанова И.Л., Агафоновичев В.П., Юхина И.А., Шахназарова Л.В. Способ получения яичного белкового продукта. Пат. РФ 2406371, 2008.
6. Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. М. : Медицина, 1998. С. 37–42, 183–185.
7. Круглик В.И., Зорин С.Н., Гмошинский И.В. Способ получения ферментативного гидролизата сывороточных белков со средней степенью гидролиза. Пат. РФ 2375910, 2009.
8. Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Петров Н.А., Макаренко М.А., Саркисян В.А., Мазо В.К. и др. Физиолого-биохимическая оценка

- обогащения рациона крыс докозагексаеновой кислотой и астаксантином // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 5. С. 46–55.
9. Высоцкий В.Г., Яцышина Т.А., Рымаренко Т.В., Мамаева Е.М. О методах определения биологической ценности белков // *Мед. реферат. журн.* 1976. Разд. VII, № 6. С. 24–35.
10. Высоцкий В.Г., Мамаева Е.М. К оценке эндогенных потерь азота у белых крыс различного возраста // *Вопр. питания*. 1979. № 3. С. 48–53.

References

1. Gutschin V.V., Stefanova I.L., Klimenkova A.Yu. The development of new food products from egg white. *Ptitsa i ptitseprodukty* [Poultry and Poultry Products]. 2015; (2): 22–4. (in Russian)
2. Stefanova I.L., Klimenkova A.Yu. The technology substantiation of coagulated egg white processing and products based on it. *Ptitsa i ptitseprodukty* [Poultry and Poultry Products]. 2016; (3): 37–40. (in Russian)
3. Vysotskiy V.G. The experimental substantiation of human needs in protein: *Diss.* Moscow, 1977. (in Russian)
4. Nogaller A.M., Gutschin I.S., Mazo V.K., Gmoshinskii I.V. Food allergy and food intolerance. Moscow: *Meditcina*, 2008: 336 p. (in Russian)
5. Gutschin V.V., Kulishev B.V., Stefanova I.L., Agafonychev V.P., Yuhina I.A., Shahnazarova L.V. The technology of egg white product processing. *Pat. RU 2406371*, 2008. (in Russian)
6. The manual on the methods of analysis of food products quality and safety. In: I.M. Skurikhina, V.A. Tutelyan (eds). Moscow: *Meditcina*, 1998: 37–42, 183–5. (in Russian)
7. Kruglik V.I., Zorin S.N., Gmoshinskii I.V. The technology of processing of enzymatic hydrolysate of whey proteins with medium degree of hydrolysis. *Pat. RU 2375910*, 2009. (in Russian)
8. Enrichment of the rats diet with docosahexaenoic acid and astaxanthin: physiological and biochemical efficiency. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; 84 (5): 46–55. (in Russian)
9. Vysotskiy V.G., Yatsyshina T.A., Rymarenko T.V., Mamaeva E.M. About the methods of proteins biological value determination. *Medit-sinskiy referativniy zhurnal* [Medical Abstract Journal]. 1976; VII (6): 24–35. (in Russian)
10. Vysotskiy V.G., Mamaeva E.M. To the assessment of endogenous nitrogen losses in white rats of various ages. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 1979; (3): 48–53. (in Russian)

Для корреспонденции

Апратин Сергей Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-92
 E-mail: apryatin@mail.ru

Апратин С.А., Мжельская К.В., Балакина А.С., Сото С.Х., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Коденцова В.М., Гмошинский И.В.

Линейные и гендерные различия в биохимических показателях и показателях обеспеченности жирорастворимыми витаминами у крыс на *in vivo* модели метаболического синдрома

Sex and line differences in biochemical indices and fat soluble vitamins sufficiency in rats on *in vivo* model of metabolic syndrome

Aparyatin S.A., Mzhel'skaya K.V., Balakina A.S., Soto S.J., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Kodentsova V.M., Gmoshinsky I.V.

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
 Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

*Потребление рационов с энергетической ценностью, неадекватной фактическим энергозатратам организма, может приводить к развитию метаболического синдрома (МС), имеющего своими последствиями сахарный диабет 2 типа, неалкогольный стеатогепатит, атеросклероз, подагру, аллергические заболевания. Для разработки новых подходов к диетической и медикаментозной коррекции МС необходимо наличие его экспериментальных моделей. Целью работы был сравнительный анализ функциональных, биохимических и витаминных маркеров, характеризующих воздействие рациона с высоким содержанием фруктозы на самцов и самок различных линий крыс и выбор на этой основе оптимальной *in vivo* модели МС. В работе использовали самцов и самок крыс аутобредной линии Вистар (W) и инбредной линии Dark Agouti (DA) численностью по 16 особей каждого пола и линии. Животные первых (контрольных) групп каждого пола и линии получали сбалансированный полусинтетический рацион по AIN93, а животные вторых (опытных) групп – такой же рацион и 30% раствор фруктозы вместо воды в режиме свободного доступа. В течение 121 сут определяли фактическую энергетическую ценность рационов, прибавку массы тела, артериальное давление; при выведении животных из эксперимента – относительную массу внутренних органов, биохимические показатели плазмы крови, содержание жирорастворимых витаминов А и Е в плазме крови и печени. Показано, что, несмотря на повышенную на протяжении всего эксперимента энергетическую ценность рациона в опытных группах, самцы и самки DA практически не отвечали на это увеличением прибавки массы тела в отличие от крыс W (особенно самок).*

Для цитирования: Апратин С.А., Мжельская К.В., Балакина А.С., Сото С.Х., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Коденцова В.М., Гмошинский И.В. Линейные и гендерные различия в биохимических показателях и показателях обеспеченности жирорастворимыми витаминами у крыс на *in vivo* модели метаболического синдрома // *Вопр. питания*. 2018. Т. 87. № 1. С. 51–62. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10006.

Статья поступила в редакцию 09.06.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Aparyatin S.A., Mzhel'skaya K.V., Balakina A.S., Soto S.J., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Kodentsova V.M., Gmoshinsky I.V. Sex and line differences in biochemical indices and fat soluble vitamins sufficiency in rats on *in vivo* model of metabolic syndrome. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 51–62. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10006. (in Russian)

Received 09.06.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

Потребление рационов с фруктозой приводило к возрастанию концентрации глюкозы независимо от пола и линии, тогда как концентрация триглицеридов (ТГ) статистически значимо повышалась при этом только у самок W. Добавление фруктозы вызывало у крыс DA обоих полов возрастание массы почек, а также более выраженную в сравнении с крысами W манифестацию маркеров токсического действия на печень (повышение активности аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтрансферазы, увеличение концентрации мочевины и билирубина в плазме крови). У крыс обеих линий потребление фруктозы подавляло накопление ретинола пальмитата в печени по показателю его удельного содержания. Общее содержание α -токоферола в печени было достоверно выше у крыс W в сравнении с животными DA. При этом концентрация α -токоферола в плазме крови коррелировала с концентрацией ТГ, а отношение α -токоферол/ТГ достоверно снижалось на фоне приема фруктозы у самок W, отличавшихся гиперлипидемией. Таким образом, действие фруктозы на самцов и особенно самок W в основном соответствует классической картине МС с возрастанием массы тела, повышением артериального давления, гликемии и уровня ТГ, тогда как у DA превалирует токсическое действие фруктозы на печень и, возможно, почки без развития признаков дислипидемии и ожирения.

Ключевые слова: метаболический синдром, крысы, *in vivo* модели, фруктоза, витамины, витаминная обеспеченность

*Consumption of diets that are inadequate in energy value to the actual energy expenditure can lead to the development of metabolic syndrome (MS), which has consequences such as type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, atherosclerosis, gout, allergic diseases. Experimental models of MS are needed to develop new approaches to its dietary and drug correction. The aim of the work was a comparative analysis of functional, biochemical and vitamin markers characterizing the effect of a diet with a high content of fructose (F) on males and females of various rat lines and the selection on this basis of an optimal *in vivo* MS model. Male and female rats of the outbred Wistar line (W) and the inbred Dark Agouti line (DA) were used in the work number of 16 individuals of each sex and line. The animals of the 1st (control) groups of each sex and line received a balanced semi-synthetic diet according to AIN93, and the animals of the 2nd (experimental) groups – the same diet and 30% solution of F instead of water in the regime of free access. Within 121 days, energy value of diets consumed, the increase in body weight and blood pressure were determined; relative mass of internal organs, biochemical parameters of blood plasma, content of fat-soluble vitamins A and E in blood plasma and liver were determined at withdrawal of animals from experiment. It was shown that, in spite of the increased energy value of the diet in the experimental groups throughout experiment, DA males and females practically did not respond to this by an increase in body weight gain, in contrast to W rats (in particular, females). Consumption of diets with F led to an increase in glucose level irrespective of gender and line, whereas triglyceride level (TG) significantly increased only in the case of W female. Addition of F caused in DA rats of both sexes an increase in the mass of the kidneys, as well as more pronounced, in comparison with W rats manifestation of markers of toxic effects on the liver (increases alanine aminotransferase and γ -glutamyltransferase activity, elevated urea and bilirubin level in blood plasma). In rats of both lines intake of F suppressed the accumulation of retinol palmitate in the liver in terms of its specific content. The total content of α -tocopherol in liver was significantly higher in W compared with DA. At the same time, α -tocopherol levels in blood plasma correlated with TG, and the α -tocopherol/TG ratio significantly decreased in female W receiving F, which were characterized by hyperlipidemia. Thus, the effect of F on W males and, in particular, females, basically corresponded to the classical picture of MS with body weight increasing, elevated blood pressure, glycemia and TG increase, whereas the toxic effect of F prevailed in DA liver and, possibly, kidneys without development of marked dyslipidemia and obesity.*

Keywords: metabolic syndrome, rats, *in vivo* models, fructose, vitamin, vitamin sufficiency

Потребление высокоуглеводных и высокожировых рационов с энергетической ценностью, неадекватной фактическим энерготратам организма, может приводить к развитию метаболического синдрома (МС), характеризующегося ожирением (избыточным отложением жира в брюшной полости) и любыми двумя факторами из таких, как повышенная концентрация триглицеридов, сниженная концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности, повышенное артериальное давление (АД), повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак и имеющего своими последствиями сахарный диабет 2 типа, неалкогольный стеатогепатит, атеросклероз, подагру, аллергические заболевания [1–3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность МС среди взрослого населения развитых стран составила у мужчин до 40 лет 18,6%, в возрасте 40–55 лет – 44,4%, среди женщин 7,3 и 20,8% соответственно [4]. В основе механизма формирования МС лежит инсулиновая резистентность, т.е. утрата или

резкое снижение способности адекватно реагировать на выделяющийся инсулин повышением абсорбции глюкозы клетками, активацией липогенеза, запасанием гликогена с соответствующим снижением липолиза и глюконеогенеза [5]. Для разработки новых подходов к диетической и медикаментозной коррекции МС на доклинической стадии необходимо наличие адекватных экспериментальных моделей МС у лабораторных животных. Такие модели воспроизводят, как правило, путем использования мышей и крыс с генетическими дефектами отдельных звеньев углеводного и липидного обмена либо путем кормления животных конвенциональных аутбредных или инбредных линий рационами с повышенными квотами легкоусвояемых углеводов (главным образом фруктозы) и/или жиров [6]. Результаты различных работ по моделированию МС трудно сопоставимы из-за использования в них животных разных видов, линий, пола и возраста. **Целью** настоящего исследования был сравнительный анализ функциональных, биохимических и витаминных маркеров, характери-

зующих воздействие рациона с высоким содержанием фруктозы на самцов и самок крыс аутбредной линии Вистар (W) и инбредной линии Dark Agouti (DA) и выбор оптимальной *in vivo* модели MC.

Материал и методы

В работе использовали самцов и самок крыс W и DA численностью по 16 особей каждого пола и линии. Животных содержали группами по 2 особи в клетке при температуре 21 ± 1 °C и режиме освещения 12/12 ч. Работу с животными выполняли в соответствии с руководством [7] и приказом [8]. Животные каждого пола и линии были разделены на 2 группы (1-я и 2-я) равной численности методом случайной выборки. Средняя исходная масса тела в 1-й и 2-й группах составила ($M \pm m$) 350 ± 8 и 368 ± 17 г (самцы W), 250 ± 7 и 262 ± 7 г (самки W), 213 ± 2 и 216 ± 2 г (самцы DA), 145 ± 2 и 144 ± 3 г (самки DA) и не различалась попарно ($p > 0,05$, ANOVA). Животные первых (контрольных) групп получали сбалансированный полусинтетический рацион по AIN93 с некоторыми модификациями [9] изначально из расчета 15 г сухого корма на крысу в сутки и очищенную обратным осмосом питьевую воду, а животные вторых (опытных) групп – такой же рацион и 30% раствор фруктозы вместо воды в режиме свободного доступа. Количество съеденного рациона и выпитой жидкости фиксировали ежедневно. Крыс еженедельно взвешивали с точностью ± 1 г, фиксировали заболеваемость, летальность, внешний вид, активность, состояние шерстного покрова, стула, особенности поведения. АД в артерии хвоста определяли с помощью хвостовой манжеты на приборе «Non Invasive Blood Pressure» («ADinstruments», Австралия) на 112-е сутки эксперимента. Выведение животных из эксперимента осуществляли на 121-е сутки путем декапитации под эфирной анестезией. Кровь собирали в мерные пробирки с $0,5 \text{ см}^3$ 1% раствора гепарина, индивидуально фиксируя разведение каждой пробы. Отбор органов осуществляли стерильными хирургическими инструментами из нержавеющей стали. Массу органов (печень, селезенка, сердце, почки, надпочечники, тимус, легкие, головной мозг, забрюшинная жировая ткань) определяли на лабораторных весах с точностью $\pm 0,01$ г. Немедленно после отбора печень охлаждали на льду до температуры $0-2$ °C и хранили до исследования при -80 °C.

Биохимические показатели плазмы крови [концентрацию глюкозы, триглицеридов, холестерина, фосфора, кальция, мочевины, билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ)] определяли на биохимическом анализаторе «Kopelab 20i» («Kopelab», Финляндия). Содержание витаминов А (ретинола и пальмитата ретинола) и Е (α -токоферола) в плазме крови и в гомогенате печени определяли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофлуориметрическим детектированием [10].

Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических критериев ANOVA, двустороннего *t*-критерия Стьюдента для несвязанных показателей с поправкой Levine на неравенство дисперсий, непараметрического критерия Манна–Уитни, коэффициента корреляции по Пирсону при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Определение удельного энергопотребления животных (с учетом потребленной с питьевой жидкостью фруктозы) показало (рис. 1, А–Г), что энергетическая ценность рационов животных опытных групп была систематически выше, чем в контроле, за исключением самцов W в период после 85-х суток опыта, и продемонстрировала определенную тенденцию к снижению на протяжении эксперимента. Средняя по всему опыту разность в энергетической ценности рационов животных опытных и контрольных групп для всех линий и полов была статистически значимо положительной (рис. 1, Д) ($p < 0,001$ согласно двустороннему парному критерию Стьюдента). При этом влияние приема фруктозы на динамику массы тела существенно зависело от линии и пола животных. Согласно данным рис. 2, добавление фруктозы практически не влияло на прибавку массы тела крыс DA, как самцов, так и самок. В отличие от этого у самцов W, получавших фруктозу, на протяжении всего эксперимента отмечалась тенденция к большей прибавке массы тела, достигавшая статистически достоверного различия на 63-и сутки опыта, а у самок прибавки массы тела были достоверно выше в группе, получавшей фруктозу, в течение большей части эксперимента. Таким образом, крысы DA в отличие от W были резистентны к набору избыточной массы тела на высокоуглеводном рационе, а среди последних более предрасположены к прибавке массы в результате потребления фруктозы были самки.

Как следует из данных рис. 3, на 112-е сутки эксперимента было отмечено значимое повышение систолического и диастолического АД у крыс W в группе, получавшей фруктозу, в сравнении с контролем. У крыс инбредной линии DA выявлены аналогичные изменения, но статистически значимым было только повышение систолического АД.

Определение относительной массы органов (в % от массы тела) при выведении животных из эксперимента (рис. 4) показало, что прием фруктозы приводил к увеличению средней массы печени ($p < 0,05$ для всех линий/полов, за исключением самцов W). Масса печени у крыс W была значимо выше по сравнению с таковой у животных DA того же пола и с тем же рационом, за исключением самцов, получавших фруктозу. У DA (как самцов, так и самок), находившихся на рационе с фруктозой, отмечалась статистически значимо большая масса почек в сравнении с контролем; при этом относительная масса почек во всех группах W была меньше, чем в соответствующих группах DA. В противо-

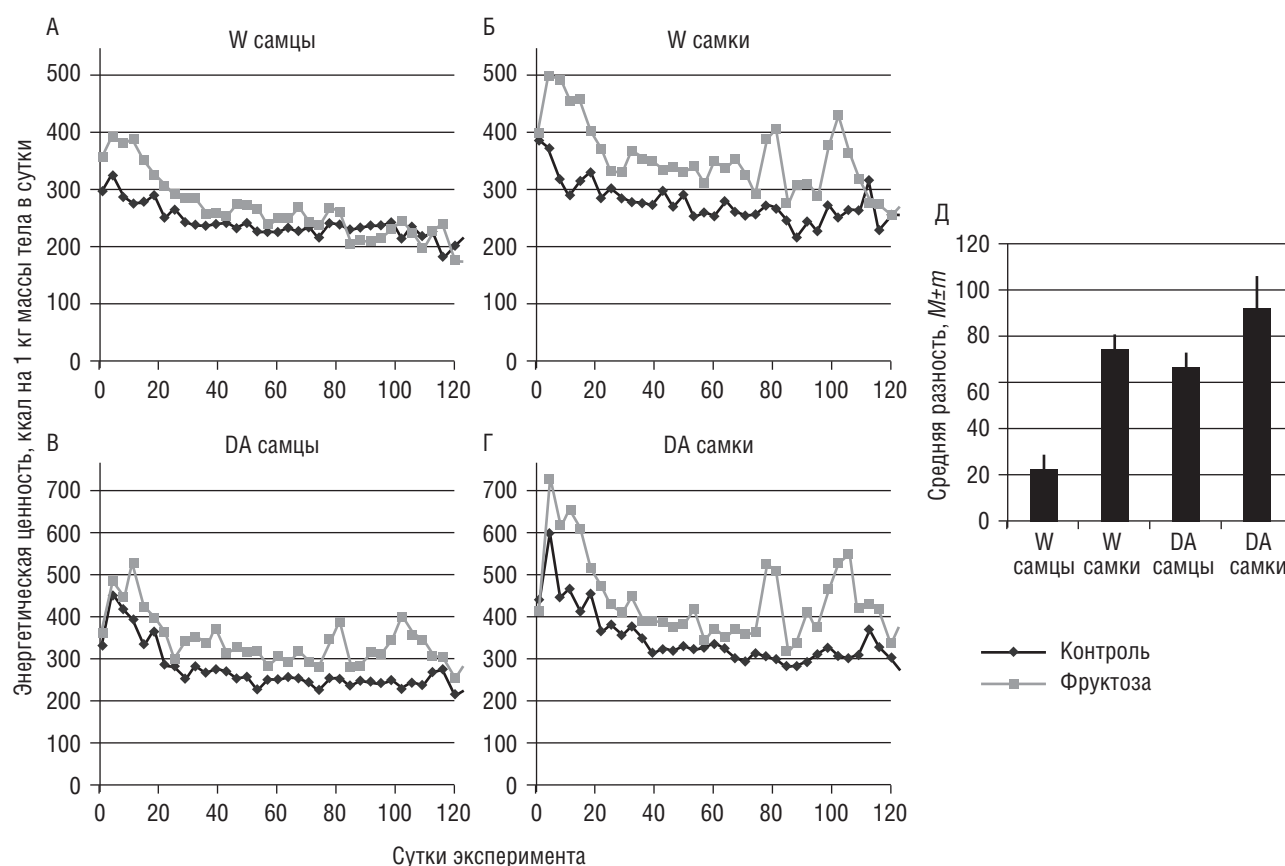


Рис. 1. Удельная энергетическая ценность рационов опытных и контрольных групп самцов (А) и самок (Б) аутбредных крыс линии Вистар, самцов (В) и самок (Г) инбредных крыс линии Dark Agouti; средняя разность удельной энергетической ценности на протяжении эксперимента между опытными и контрольными группами (Д)

положность этому масса надпочечников в результате потребления фруктозы достоверно повышалась только у крыс W, а у DA не изменялась (самцы) или имела тенденцию к снижению (самки). Относительная масса надпочечников у самцов W была ниже, чем у DA в соответствующих группах. Масса забрюшинного жира среди всех исследованных групп животных в результате приема фруктозы увеличивалась только у самцов W (различие на уровне тенденции, $p=0,077$). У самок W и DA этот показатель практически не изменялся. При этом масса забрюшинного жира была статистически значимо выше во всех группах W по сравнению с показателем соответствующих групп DA, а также была достоверно выше у самок в сравнении с самцами (за исключением W, получавших фруктозу). Массы остальных изученных органов не изменялись под воздействием приема фруктозы; можно отметить статистически значимо меньшую массу селезенки и большую массу головного мозга, легких и сердца у крыс DA по сравнению с W во всех соответствующих группах ($p<0,05$, данные не показаны).

Потребление рационов с фруктозой приводило к возрастанию концентрации глюкозы в плазме крови

у животных всех групп, независимо от пола и линии (рис. 5). При этом самцы W были более склонны к развитию гипергликемии по сравнению с самцами DA. Концентрация триглицеридов в плазме крови статистически значимо повышалась у самок W (что совпадает с ранее полученными данными [11]) и незначимо у самцов, в то время как DA совершенно не проявляли склонности к развитию триглицеридемии: концентрация триглицеридов в их крови была во всех группах соответственно ниже, чем у W. Концентрация холестерина в плазме крови под воздействием рациона с фруктозой значимо повышалась только у самок W. Во всех группах животных (за исключением самцов W) отмечена тенденция к росту уровня фосфора (у самок DA различие достоверно) при отсутствии выраженных изменений в уровне кальция.

При сравнении уровней маркеров повреждения паренхимы печени в плазме крови обращает на себя внимание статистически значимо повышенная в сравнении с контролем концентрация мочевины, билирубина и активность ГГТ у самок DA, получавших фруктозу. У самцов DA аналогичный эффект наблюдался в отношении концентрации мочевины и активности АЛТ и ГГТ,

у самок W – концентрации билирубина и активности ГГТ, у самцов W указанные эффекты отсутствовали. Таким образом, самки и самцы DA в целом более чувствительны к токсическому действию фруктозы на печень в сравнении с крысами W. Показательно в этом плане, что активность АЛТ у самцов и самок DA была достоверно повышена в сравнении с показателем у крыс W того же пола и значительно превышали вер-

хний предел ориентировочных нормальных значений для крыс данного возраста (около 60 кЕд/л для самцов и 50 кЕд/л для самок [12]).

Как следует из данных рис. 6, потребление рациона с фруктозой не отражалось на концентрации ретинола в плазме крови крыс, за исключением повышения у самок W. Концентрация α -токоферола в плазме крови у самок, получавших фруктозу, характеризовалась разно-

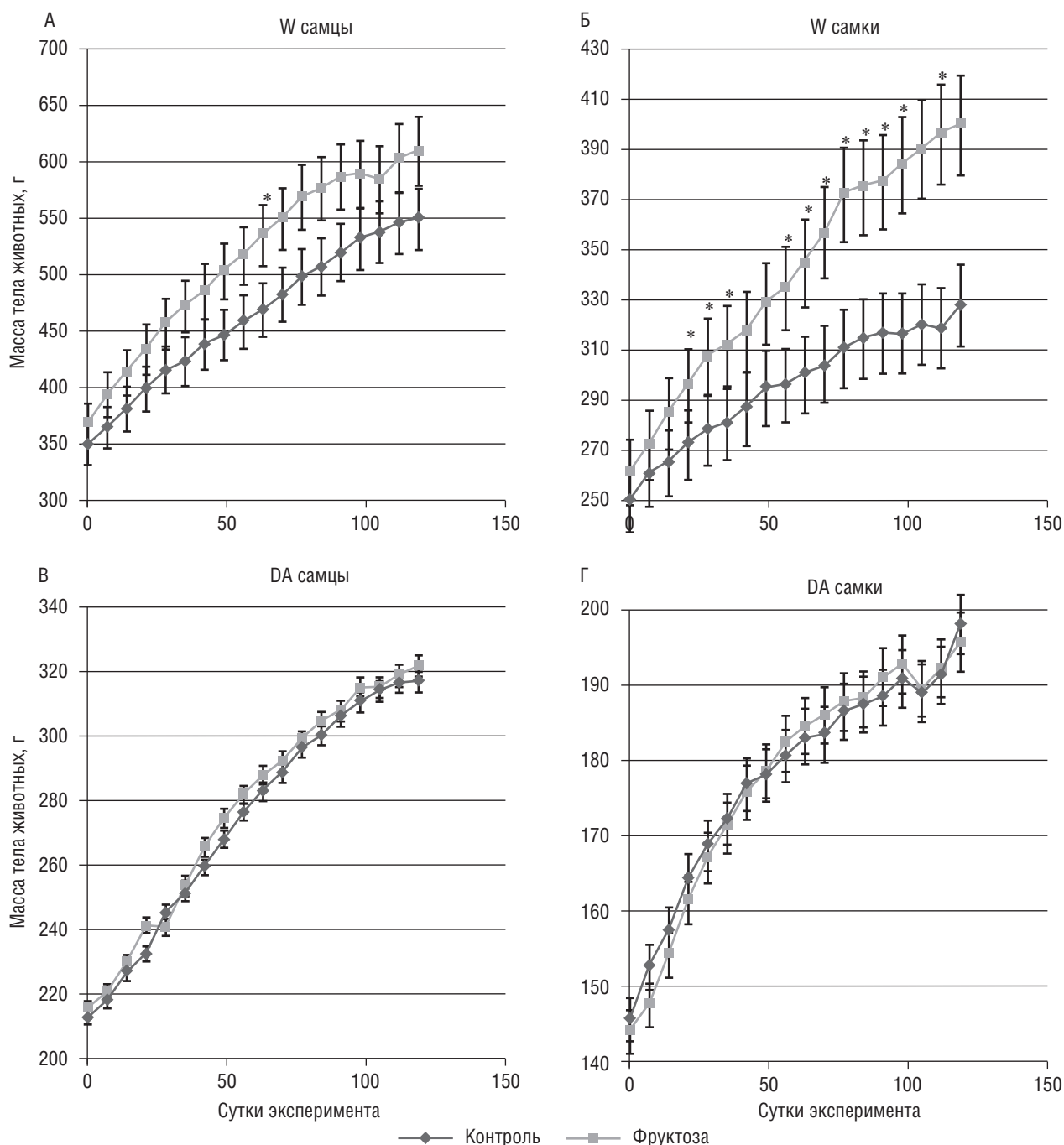


Рис. 2. Средние прибавки массы тела самцов (А) и самок (Б) аутбредных крыс линии Вистар, самцов (В) и самок (Г) инбредных крыс линии Dark Agouti в зависимости от состава потребляемого рациона

* – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателя животных, получавших раствор фруктозы согласно t -критерию Стьюдента и/или непараметрическому критерию Манна–Уитни.

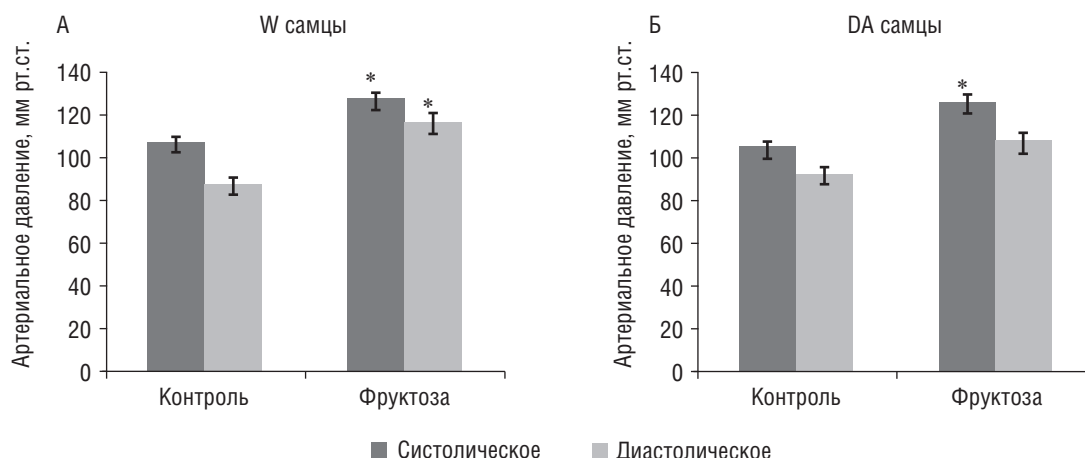


Рис. 3. Артериальное давление самцов крыс линии Вистар (А) и самцов линии Dark Agouti (Б) на 112-е сутки эксперимента

* – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателя контроля согласно *t*-критерию Стьюдента и/или непараметрическому критерию Манна–Уитни. Число животных – 4 в каждой группе.

направленным изменением – статистически значимым повышением у W и снижением у DA. Причина этого различия может быть связана с выраженной корреляцией между концентрацией α -токоферола и триглицеридов (коэффициент корреляции по Пирсону $r = +0,801$; $p < 0,001$ по всем животным), притом что наибольшая концентрация триглицеридов отмечалась именно у самок W, получавших фруктозу (см. рис. 5). При оценке статуса токоферола плазмы крови по его соотношению к уровню триглицеридов (рис. 6, врезка) видно, напротив, достоверное снижение этого показателя у животных данной группы.

Сравнение влияния фруктозы на маркеры обмена жирорастворимых витаминов в печени показало, что у крыс обеих линий потребление углевода подавляло накопление пальмитата ретинола по показателю его удельного содержания в ткани органа (рис. 6, В). При выражении количества пальмитата ретинола на весь орган это различие нивелировалось (что связано с возрастанием массы печени у крыс, получавших фруктозу), но отмечалось статистически значимо большее содержание метаболита у всех групп W в сравнении с соответствующими группами DA опять же вследствие, по-видимому, меньшей массы печени у последних. В случае α -токоферола влияние фруктозы на его удельное содержание не выявлено ни в одной группе, а общее содержание достоверно повышалось у самок W, получавших фруктозу, и было выше у всех групп W в сравнении с соответствующими группами DA, что также может быть объяснено различиями в общей массе печени между рассматриваемыми группами.

Обсуждение

В настоящее время считается установленным, что фруктоза по сравнению с другими легкоусвояемыми

углеводами (моно- и дисахаридами) обладает наибольшим липогенным действием на организм человека и ряд экспериментальных животных и создает при избыточном потреблении наибольший риск развития МС [13, 14]. Рационы с высоким содержанием фруктозы и ее источников (сахароза) стимулируют липогенез в печени, приводящий к росту концентрации общих триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности и свободных жирных кислот в циркуляции. Причиной этому являются особенности метаболизма фруктозы, которая после поступления в печень фосфорилируется до фруктозо-1-фосфата, который в свою очередь далее быстро деградирует до трехуглеродных фрагментов, таких как глицеральдегид и диоксиацетонфосфат, выступающих в роли предшественников глицерина и ацетил-КоА, т.е. субстратов биосинтеза липидов *de novo*. В отличие от этого для глюкозы данное направление метаболизма лимитировано ее зависящей от уровня инсулина консервацией в пул гликогена, а также стадией превращения во фруктозо-1,6-дифосфат под действием «медленной» фосфофруктокиназы [15]. Процессы ассимиляции фруктозы в отличие от глюкозы не контролируются инсулином, что создает предпосылки для перенапряжения инсулярной оси регуляции углеводно-жирового обмена вследствие повышения концентрации общих триглицеридов и свободных жирных кислот. В результате формируется инсулиновая резистентность за счет необратимого нарушения фосфорилирования по тирозину внутриклеточных инсулиновых рецепторов IRS-1 и IRS-2, приводящего к снижению активности киназы инозитол-3-фосфата (PI-3) и повреждению каскада внутриклеточной передачи сигнала инсулина на эффекторные механизмы (ядерные транскрипционные факторы). Ключевую роль в этом процессе играет фосфатаза PTP-1B, активируемая свободными жирными кислотами [15].

Как свидетельствуют результаты, полученные в настоящем исследовании, характер специфического дей-

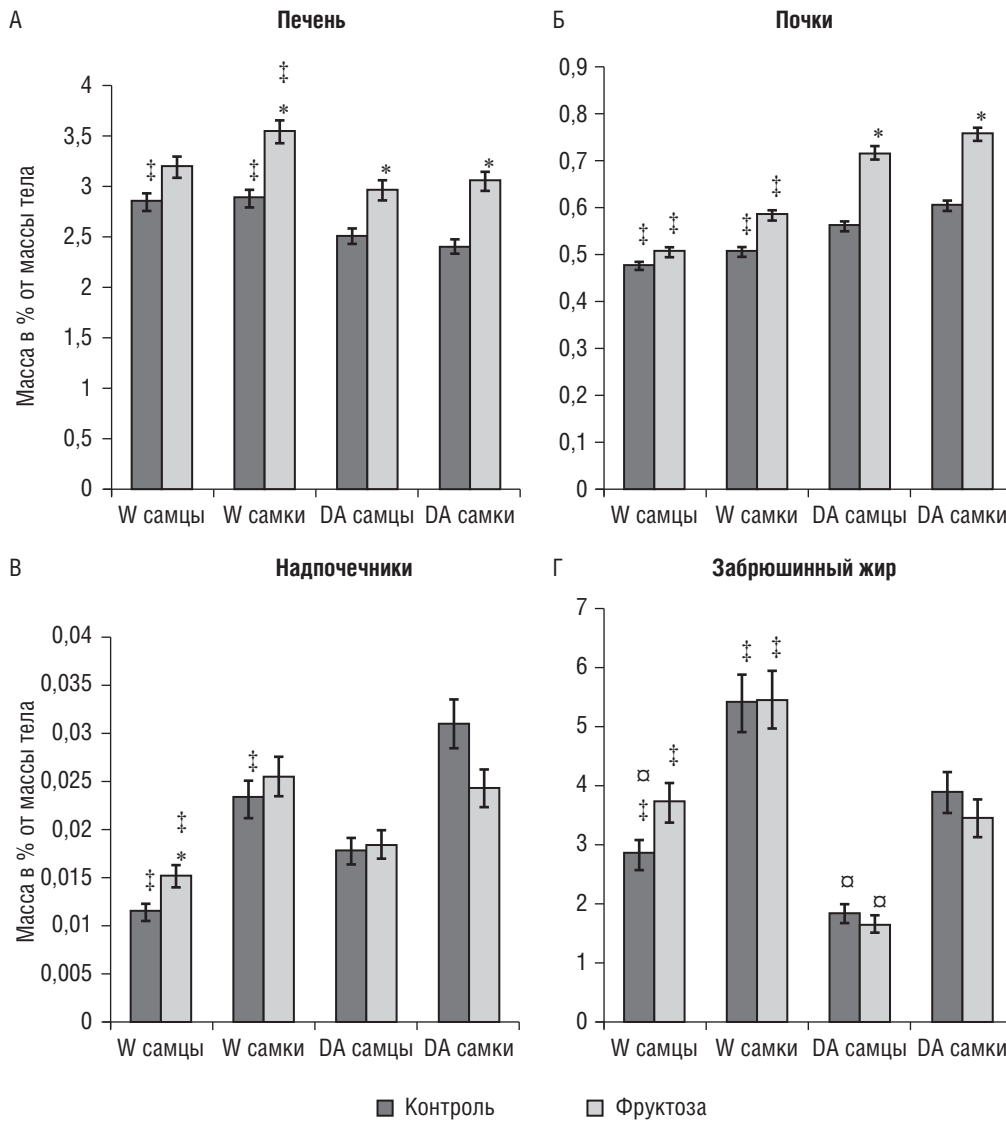


Рис. 4. Относительная масса внутренних органов: печени (А), почек (Б), надпочечников (В) и забрюшинной жировой ткани (Г) крыс при выведении из эксперимента на 121-е сутки

Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие согласно *t*-критерию Стьюдента и/или непараметрическому критерию Манна–Уитни: * – от показателя животных контрольной группы; ‡ – от показателя DA; □ – от показателя самок той же линии. Число животных – 7 (самцы DA, 1-я группа); 8 (остальные).

твия фруктозы на организм на двух экспериментальных моделях крыс линий W и DA различается. С одной стороны, животные обеих линий одинаково реагируют на потребление 30% раствора фруктозы повышением АД и концентрации глюкозы в крови, что соответствует развитию МС у человека [4]. С другой стороны, несмотря на одинаковые различия в энергетической ценности опытного и контрольного рационов, крысы DA практически не отвечают на добавку фруктозы прибавкой массы тела в отличие от W (что особенно заметно при сравнении самок животных). Крысы DA обоих полов, получающие фруктозу, не проявляют никакой тенденции к увеличению массы забрюшинного жира и в отличие от W не демонстрируют возрастания концентрации

холестерина и триглицеридов в плазме крови. Вместе с тем добавление фруктозы вызывает у DA возрастание массы почек, что является одним из признаков развития нефропатии, а также более выраженную в сравнении с W манифестацию маркеров токсического действия на печень (повышение активности АЛТ, ГГТ и концентрации мочевины, билирубина) – изменения 3 из 4 параметров для каждого из полов DA в отличие от изменения двух параметров у самок и отсутствии изменений у самцов W. Таким образом, действие фруктозы на самцов, особенно самок W, в основном соответствует классической картине МС с возрастанием массы тела, повышением АД, гликемии и увеличением концентрации триглицеридов, тогда как у DA превалирует токсическое

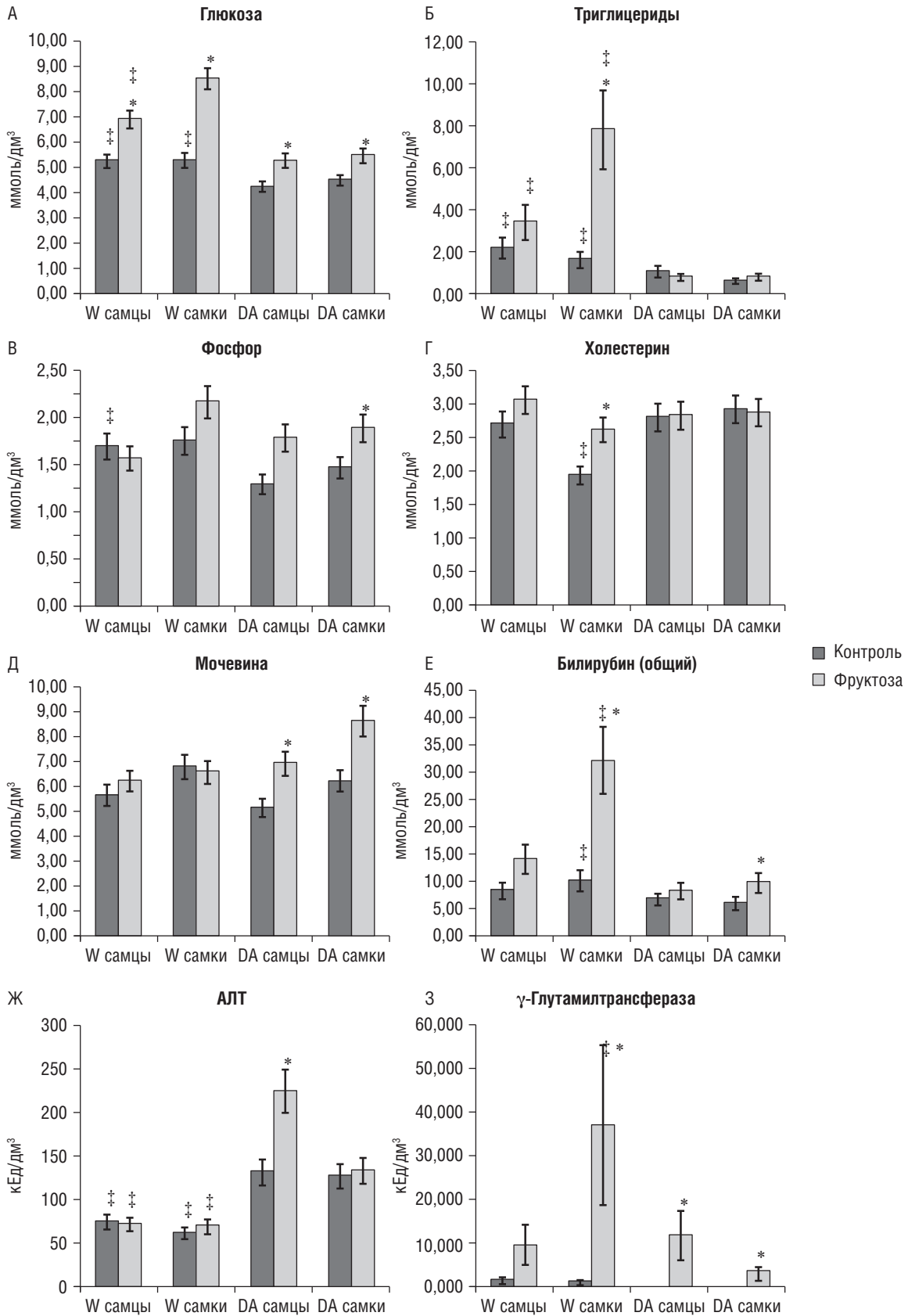


Рис. 5. Концентрация в плазме крови крыс при выведении из эксперимента на 121-е сутки глюкозы (А), триглицеридов (Б), фосфора (В), холестерина (Г), мочевины (Д), общего билирубина (Е), активность аланинаминотрансферазы (Ж) и γ-глутамилтрансферазы (З)

Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие согласно *t*-критерию Стьюдента и/или непараметрическому критерию Манна–Уитни: * – от показателя животных контрольной группы; † – от показателя DA. Число животных – по 8 в каждой группе.

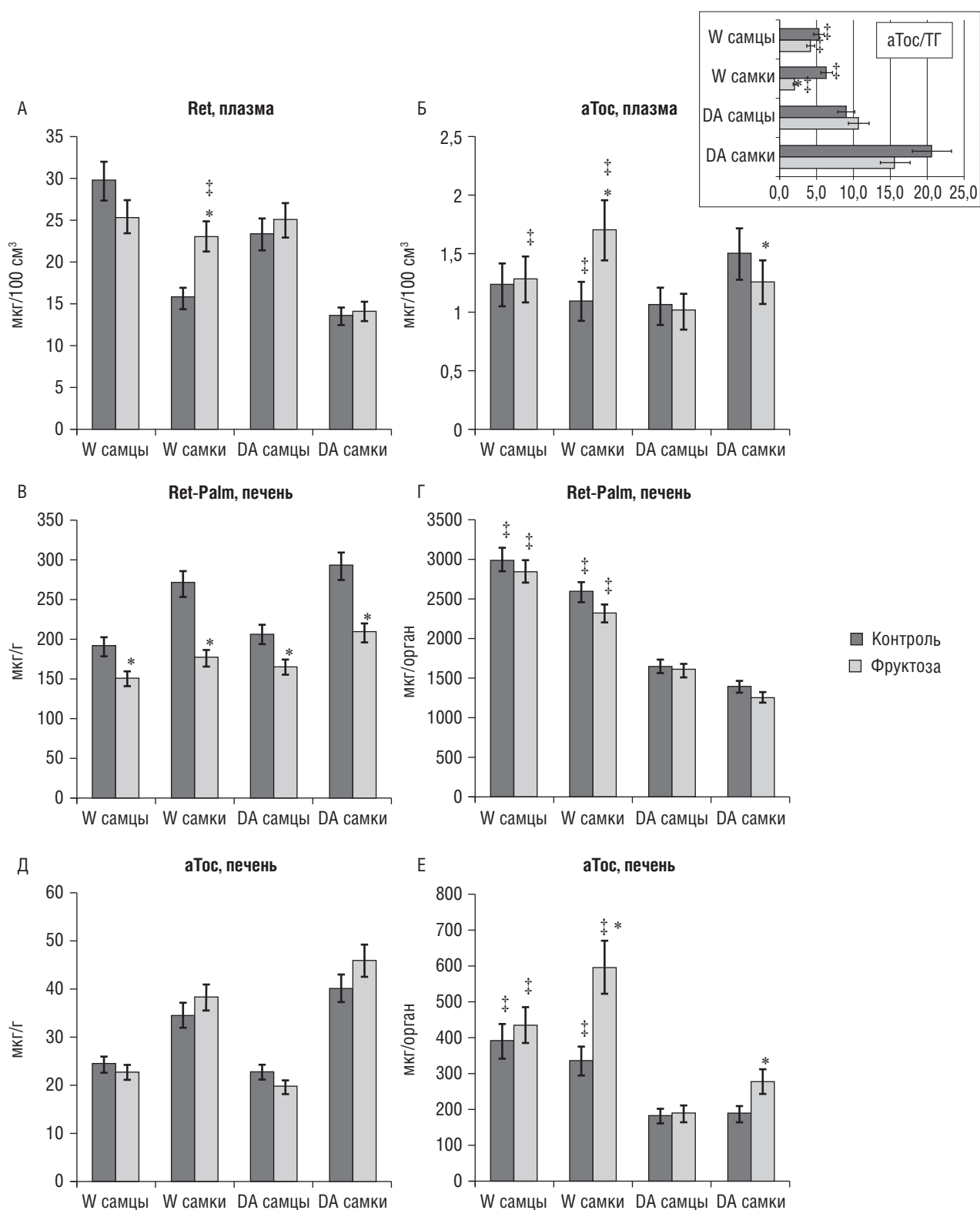


Рис. 6. Содержание жирорастворимых витаминов в биосубстратах крыс при выведении из эксперимента на 121-е сутки: А – ретинол, плазма крови; Б – α -токоферол, плазма крови (врезка – отношение α -токоферол/триглицериды); В – ретинола пальмитат, печень, удельное содержание; Г – ретинола пальмитат печень, общее содержание; Д – α -токоферол, печень, удельное содержание; Е – α -токоферол, печень, общее содержание

Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие согласно t-критерию Стьюдента и/или непараметрическому критерию Манна–Уитни: * – от показателя животных контрольной группы; † – от показателя DA. Число животных – 7 (самцы DA, 1-я группа); 8 (остальные).

действие фруктозы на печень и, возможно, почки без развития признаков дислипидемии и ожирения. Нефротоксическое действие фруктозы рациона у крыс описано в литературе [13].

Причиной токсического повреждения печени вследствие потребления избытка фруктозы, по современным представлениям, может быть местное накопление жира в этом органе, провоцирующее инсулиновую резистентность и хроническое воспаление, которое сопровождается выделением провоспалительных цитокинов и подавлением активности комплекса генов, включая ген транскрипционного фактора HNF4 α [16]. Недостаток HNF4 α , стимулирующего в ансамбле с рецепторами ксенобиотиков PXR и CAR экспрессию белков семейства цитохрома P-450 [17], приводит к снижению активности ряда ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и соответствующему накоплению в органе токсических веществ. Другой причиной органотоксического действия фруктозы может быть окислительный стресс, обусловленный привлечением в печень мононуклеарных фагоцитов в условиях хронического воспаления [18]. В отличие от DA указанные эффекты проявляются у W в меньшей степени, возможно, из-за различий в скорости транспорта синтезируемых в печени *de novo* липидов в жировую ткань и периферические органы (включая скелетные мышцы). Это может быть связано с различием у этих линий животных функциональной активности генов, кодирующих основные классы аполиппротеидов и их рецепторов, которые в настоящий момент не описаны в литературе.

Процессы метаболизма жирорастворимых витаминов в организме тесно связаны с липидным обменом и ввиду этого могут рассматриваться как потенциальные маркеры развития МС. Как показали проведенные исследования, относительно равномерное снижение удельного содержания производного ретинола в печени крыс обеих линий можно тривиально объяснить снижением поступления витамина в организм животных всех опытных групп за счет уменьшения поедаемости твердого корма, аналогично тому, как это наблюдали в [10]. В этой связи характерно, что прием добавки фруктозы не оказывал значимого влияния на экспрессию ключевого гена обмена ретинола *Retsat* [19]. Напротив, достоверные и разнонаправленные изменения уровня токоферола в плазме крови и печени самок W и DA требуют отдельного объяснения. Характерно наличие явной корреляции в повышении концентрации токоферолов и триглицеридов в плазме крови, что может рассматриваться как признак влияния дислипидемии на статус токо-

феролов. При выражении концентрации токоферолов в плазме крови в расчете на концентрацию общих триглицеридов видно (рис. 6, врезка), что представленный таким образом показатель обеспеченности этим витамином достоверно снижается у самок W, получающих фруктозу, и только на уровне тенденции – у самок DA и самцов W, а у самцов DA эффект полностью отсутствует. По данным литературы, при МС у людей вследствие окислительного стресса и воспаления снижается уровень токоферолов, соотношенный на содержание липидов [20–22]. Тем самым данные проведенного эксперимента подтверждают, что соотношение токоферол/триглицериды в плазме крови может рассматриваться в качестве маркера метаболических нарушений при МС, вызванных потреблением избыточного количества фруктозы и проявляющихся в наибольшей степени у чувствительной линии животных (самок W).

Таким образом, изучение интегральных и биохимических маркеров МС у крыс двух линий показало, что фруктоза оказывает качественно различное влияние на самок и самцов W и DA, причем у самок крыс W (в отличие от DA) выявленные изменения проявляют наибольшее сходство с наблюдаемой клинической картиной МС у человека по ключевым маркерам. С другой стороны, действие фруктозы на печень DA в большей степени может быть соотнесено с некоторыми клиническими проявлениями неалкогольного стеатогепатита. Выявленные различия в реакции крыс двух линий на фруктозу могут быть связаны с особенностями их генетического фона, проявляющегося в неодинаковом уровне экспрессии генов, отвечающих за липогенез и токсическое действие на клетки печени. По данным литературы, одним из ключевых факторов, отвечающих за защиту печени от повреждения, вызываемого избытком фруктозы, может быть ChREBP (реагирующий на углеводы элемент-связывающий белок), повышенная экспрессия которого предрасполагает к накоплению жира без выраженного токсического повреждения печени, а пониженная – к развитию стеатогепатита на высокофруктозной диете [23]. Для проверки данного предположения необходимо проведение транскриптомного анализа ткани печени животных, что должно стать предметом отдельного исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФАНО (государственное задание № 0529-2015-0006 «Поиск новых молекулярных маркеров алиментарно-зависимых заболеваний: геномный и постгеномный анализ»).

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Апратин Сергей Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: apyatin@mail.ru

Мжельская Кристина Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории энзимологии питания

E-mail: kristik13@yandex.ru

Балакина Анастасия Станиславовна – младший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: balakina.a.s@yandex.ru

Бекетова Нина Алексеевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: beketova@ion.ru

Кошелева Ольга Васильевна – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: kosheleva@ion.ru

Сото Селада Хорхе – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: jsotoc@mail.ru

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ

E-mail: kodentsova@ion.ru

Гмошинский Иван Всеволодович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: gmosh@ion.ru

Литература

- Anderson P.J., Critchley J.A., Chan J.C., Cockram C.S., Lee Z.S., Thomas G.N. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality // *Int. J. Obes.* 2001. Vol. 25. P. 1782–1788.
- Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L., Kodama K., Retzlaff B.M., Brunzell J.D. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome // *Diabetes.* 2004. Vol. 53, N 8. P. 2087–2094.
- Nesto R.W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003. Vol. 4, N 6. P. S11–S18.
- Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
- Rask-Madsen C., Kahn R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, N 9. P. 2052–2059.
- Wong S.K., Chin K.-Y., Suhaimi F.H., Fairus A., Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review // *Nutr. Metab.* 2016. Vol. 13. P. 65.
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington: National Academies Press, 2011.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 193н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».
- Кравченко Л.В., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И. Влияние количества жира в рационе на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс // *Вопр. питания.* 2012. Т. 81, № 1. С. 24–29.
- Апратин С.А., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Кудан П.В., Евстратова А.Д. и др. Показатели обеспеченности витаминами при экспериментальной алиментарной гиперлипидемии у грызунов // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86, № 1. С. 6–16.
- Апратин С.А., Мжельская К.В., Трусов Н.В., Балакина А.С., Кулакова С.Н., Сото Х.С. и др. Сравнительная характеристика *in vivo* моделей гиперлипидемии у крыс линии Вистар и мышей линии C57Bl/6 // *Вопр. питания.* 2016. Т. 85, № 6. С. 14–23.
- Zhang Z.P., Tian Y.H., Li R., Cheng X.Q., Guo S.M., Zhang J.X. et al. The comparison of the normal blood biochemical values of Wistar rats with different age and sex // *Asian J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2004. Vol. 4. P. 215–218.
- Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Jimenez A., Bautista P., Cristobal M., Nepomuceno T. et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007. Vol. 292. P. F423–F429.
- Mamikutty N., Thent Z.C., Sapri S.R., Sahrudin N.N., Mohd Yusuf M.R., Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats // *Biomed. Res. Int.* 2014. Article ID 263897.
- Rutledge A.C., Khosrow A. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms // *Nutr. Rev.* 2007. Vol. 65, N 6. P. S13–S23.
- Vachirayonst T., Ho K.W., Yang D., Yan B. Suppression of the pregnane X receptor during endoplasmic reticulum stress is achieved by down-regulating hepatocyte nuclear factor-4 α and up-regulating liver-enriched inhibitory protein // *Toxicol. Sci.* 2015. Vol. 144, N 2. P. 382–392.
- Jover R., Moya M., Gomez-Lechon M.J. Transcriptional regulation of cytochrome P-450 genes by nuclear factor 4-alpha // *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10, N 5. P. 508–519.
- Kucera O., Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 26. P. 8364–8376.
- Апратин С.А., Трусов Н.В., Балакина А.С., Ригер Н.А., Гмошинский И.В. Изменение транскриптомного профиля печени крыс линии Wistar при экспериментальной алиментарной гиперлипидемии // *Материалы Всерос. конф. с междунар. участием «Профилактическая медицина-2016», ч. 1.* СПб., 2016. С. 34–39.
- Бекетова Н.А., Спиричева Т.В., Переверзева О.Г., Кошелева О.Г., Вржесинская О.А., Харитончик Л.А. и др. Изучение обеспеченности водо- и жирорастворимыми витаминами взрослого трудоспособного населения в зависимости от возраста и пола // *Вопр. питания.* 2009. Т. 78, № 6. С. 53–59.
- Mah E., Sapper T.N., Chitchumroonchokchai C., Failla M.L., Schill K.E., Clinton S.K., et al. α -Tocopherol bioavailability is lower in adults with metabolic syndrome regardless of dairy fat co-ingestion: a randomized, double-blind, crossover trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 102, N 5. P. 1070–1080. doi: 10.3945/ajcn.115.118570.
- Светикова А.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г., Погожева А.В. и др. Витаминный статус и минеральная плотность костной ткани у больных с ожирением и сердечно-сосудистой патологией // *Вопр. питания.* 2008. Т. 77, № 3. С. 39–44.
- Zhang D., Nong X., van Dommelen K., Gupta N., Stamper K., Drady G.F. et al. Lipogenic transcription factor ChREBP mediates fructose-induced metabolic adaptations to prevent hepatotoxicity // *J. Clin. Invest.* 2017. Vol. 127, N 7. P. 2855–2867.

References

1. Anderson P.J., Critchley J.A., Chan J.C., Cockram C.S., Lee Z.S., Thomas G.N., et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes*. 2001; 25: 1782–8.
2. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L., Kodama K., Retzlaff B.M., Brunzell J.D., et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004; 53 (8): 2087–94.
3. Nesto R.W. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2003; 4 (6): S11–8.
4. Metabolic Syndrome. In: G.E. Roytberg (ed.). Moscow: MEDpress-inform; 2007: 224 p. (in Russian)
5. Rask-Madsen C., Kahn R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32 (9): 2052–9.
6. Wong S.K., Chin K.-Y., Suhaimi F.H., Fairus A., Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab*. 2016; 13: 65.
7. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington: National Academies Press, 2011.
8. Russian Federation Ministry of Health Order on 01.04.2016 N 193n «On approval of the Rules of laboratory practice». (in Russian)
9. Kravchenko L.V., Aksenov I.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Avren'eva L.I. The effect of the amount of fat in the diet on the activity of enzymes of xenobiotics metabolism and antioxidant protection in rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; 81 (1): 24–29. (in Russian)
10. Apryatin S.A., Mzhelskaya K.V., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Kudan P.V., et al. Indicators of vitamins safety in experimental alimentary hyperlipidemia in rodents. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (1): 6–16. (in Russian)
11. Apryatin S.A., Mzhelskaya K.V., Trusov N.V., Balakina A.S., Kulakova S.N., Soto H.S., et al. Comparative characteristics of in vivo models of hyperlipidemia in Wistar rats and C57bl/6 mice. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (6): 14–23 (in Russian).
12. Zhang Z.P., Tian Y.H., Li R., Cheng X.Q., Guo S.M., Zhang J.X., et al. The comparison of the normal blood biochemical values of Wistar rats with different age and sex. *Asian J Drug Metab Pharmacokinet*. 2004; 4: 215–8.
13. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Jimenez A., Bautista P., Cristobal M., Nepomuceno T., et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292: F423–9.
14. Mamikutty N., Thent Z.C., Sapri S.R., Sahrudin N.N., Mohd Yusof M.R., Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int*. 2014: 263897.
15. Rutledge A.C., Khosrow A. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev*. 2007; 65 (6): S13–23.
16. Vachirayonsti T., Ho K.W., Yang D., Yan B. Suppression of the pregnane X receptor during endoplasmic reticulum stress is achieved by down-regulating hepatocyte nuclear factor-4 α and up-regulating liver-enriched inhibitory protein. *Toxicol Sci*. 2015; 144 (2): 382–92.
17. Jover R., Moya M., Gomez-Lechon M.J. Transcriptional regulation of cytochrome P-450 genes by nuclear factor 4-alpha. *Curr Drug Metab*. 2009; 10 (5): 508–19.
18. Kucera O., Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (26): 8364–76.
19. Apryatin S.A., Trusov N.V., Balakina A.S., Riger N.A., Gmshinski I.V. Change in the transcriptome profile of the liver of Wistar rats with experimental alimentary hyperlipidemia. In: All-Russian Conf. with International Participation Materials «Preventive Medicine-2016», pt 1. Saint Petersburg, 2016: 34–9. (in Russian)
20. Beketova N.A., Spiricheva T.V., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.G., Vrzhesinskaya O.A., Kharitonchik L.A., et al. Study of the availability of water- and fat-soluble vitamins of adult able-bodied population depending on age and sex. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; 78 (6): 53–9. (in Russian)
21. Mah E., Sapper T.N., Chitchumroonchokchai C., Failla M.L., Schill K.E., Clinton S.K., et al. α -Tocopherol bioavailability is lower in adults with metabolic syndrome regardless of dairy fat co-ingestion: a randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102 (5): 1070–80. doi: 10.3945/ajcn.115.118570.
22. Svetikova A.A., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Pereverzeva O.G., Pogozheva A.V., et al. Vitamin status and bone mineral density in patients with obesity and cardiovascular pathology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2008. Vol. 77 (3): 39–44. (in Russian)
23. Zhang D., Nong X., van Dommelen K., Gupta N., Stamper K., Drady G.F., et al. Lipogenic transcription factor ChREBP mediates fructose-induced metabolic adaptations to prevent hepatotoxicity. *J Clin Invest*. 2017; 127 (7): 2855–67.

Для корреспонденции

Тышко Надежда Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-64
E-mail: tnv@ion.ru

Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Тимонин А.Н., Шестакова С.И., Мустафина О.К., Сото С.Х.

Изучение влияния интоксикации кадмием на модели витаминно-минеральной недостаточности у крыс

Research of the cadmium intoxication effect on the model of vitamin-mineral deficiency in rats

Tyshko N.V., Sadykova E.O., Timonin A.N., Shestakova S.I., Mustafina O.K., Soto J.C.

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

В статье представлены результаты исследований, направленных на подтверждение эффективности модели снижения адаптационного потенциала крыс в условиях токсического воздействия солями кадмия. Эксперимент длительностью 65 дней проведен на самцах и самках крыс линии Вистар. Животные были разделены на 6 групп – 3 контрольные и 3 опытные по 30 самцов и самок в каждой. Всего в эксперименте было использовано 360 крыс (180 самок и 180 самцов). Животные 1-й контрольной группы получали рацион с оптимальной (75% от уровня стандартного полусинтетического рациона) дозировкой витаминов В₁, В₂, В₃, В₆ и минеральных веществ – Fe³⁺ и Mg²⁺, животные 2-й и 3-й контрольных групп – рационы с маргинальной (30% для самцов и 28% для самок) и субмаргинальной (19% для самцов и 18% для самок) дозировками эссенциальных пищевых веществ. Животные 1–3-й опытных групп получали с кормом Cd²⁺ на фоне оптимальной, маргинальной и субмаргинальной обеспеченности эссенциальными микронутриентами. Были изучены гематологические, биохимические, морфологические показатели, а также состояние антиоксидантного статуса крыс. Анализ полученных результатов позволил выявить закономерности усиления эффекта токсического действия кадмия на фоне снижения обеспеченности эссенциальными микронутриентами (в ряду от оптимальной до субмаргинальной). Такие изменения демонстрировали эритроцитарный и тромбоцитарный профили крови, а также комплекс показателей системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов крови и печени. Так, активность ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов (глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы) у крыс 1-й опытной группы была в среднем на 23% выше, чем у животных 1-й контрольной группы, у крыс 2-й и 3-й опытных групп – выше соответственно на 62 и 67%. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови и печени самцов и самок крыс демонстрировало сходную динамику: повышение на 5% в 1-й опытной группе, на 9 и 25% – во 2-й и в 3-й опытных группах соответственно. Таким образом, предложенная модификация витаминно-минерального состава рационов может быть использована

Для цитирования: Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Тимонин А.Н., Шестакова С.И., Мустафина О.К., Сото С.Х. Изучение влияния интоксикации кадмием на модели витаминно-минеральной недостаточности у крыс // *Вопр. питания*. 2018. Т. 87. № 1. С. 63–71. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10007.

Статья поступила в редакцию 24.07.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Tyshko N.V., Sadykova E.O., Timonin A.N., Shestakova S.I., Mustafina O.K., Soto J.C. Research of the cadmium intoxication effect on the model of vitamin-mineral deficiency in rats. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 63–71. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10007. (in Russian)

Received 24.07.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

в качестве модели снижения адаптационного потенциала крыс в токсикологических исследованиях при изучении объектов с неизвестной токсичностью, в частности новых видов пищевой продукции.

Ключевые слова: нагрузочный тест, дефицит витаминов, адаптационный потенциал, витаминно-минеральный состав рационов, лабораторные животные, токсическая нагрузка солями кадмия

The article presents the results of the study aimed at confirmation of the effectiveness of the rats' adaptive potential reduction under conditions of cadmium salt toxic effects. The 65-days experiment was conducted in male and female Wistar rats. Animals were divided into 6 groups of 3 control and 3 experimental, 30 males and females in each. In total 360 rats were used in the experiment (180 females and 180 males). Rats of the 1st control group received a diet with optimal (75% of the standard semi-synthetic diet content) dosage of vitamins B₁, B₂, B₃, B₆ and mineral substances, Fe³⁺ and Mg²⁺, the rats of the 2nd and the 3rd control group – diets with marginal (30% for males and 28% for females) and submarginal (19% for males and 18% for females) doses of essential micronutrients. Animals of the 1–3th experimental groups received Cd²⁺ on the background of optimal, marginal and submarginal providing of essential micronutrients. The hematological, biochemical and morphological parameters and the antioxidant status of rats have been studied. The obtained results allowed to identify patterns of cadmium toxic effect strengthen on the background of essential nutrients reducing (in the row from optimal to submarginal). These changes showed erythrocyte and platelet blood profiles, and a set of indicators of the antioxidant defense system and lipid peroxidation of blood and liver. Thus, the activity of erythrocyte antioxidant enzymes – glutathione reductase, glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase in rats of the 1st experimental group were on average by 23% higher than in animals of the 1st control group, the rats of the 2nd and the 3rd experimental groups by 62 and 67% higher, respectively. The content of lipid peroxidation products in blood and liver of male and female rats showed a similar trend: an increase by 5% in the 1st experimental group by 9 and 25% in the 2nd and 3rd experimental groups respectively. Thus, the modification of the diets' vitamin-mineral composition may be used as a model of adaptive potential reduction in rats in the toxicological research of objects with unknown toxicity, in particular novel food products.

Keywords: loading test, vitamin deficiency, adaptive potential, vitamin-mineral diet composition, laboratory animals, cadmium toxic impact

Одним из наиболее простых и эффективных способов снижения адаптационного потенциала организма лабораторных животных является использование рациона, дефицитного по содержанию эссенциальных пищевых веществ [1]. Данное исследование было направлено на подтверждение эффективности модели дефицита витаминов группы В (тиамина, рибофлавина, ниацина и пиридоксина), солей железа и магния, биологическая роль которых к настоящему времени хорошо известна, для использования в токсикологических исследованиях: поскольку дефицит эссенциальных веществ и связанные с ним метаболические нарушения приводят к снижению адаптационных возможностей организма [2, 3], есть все основания предполагать, что вследствие этого может повыситься чувствительность к токсическому воздействию.

В качестве токсического фактора был выбран кадмий – токсический агент, действие которого на физиолого-биохимические показатели организма млекопитающих не вызывает сомнения и подробно охарактеризовано [4, 5]. На основании данных о характере проявления токсического действия в зависимости от дозы и вре-

мени экспозиции [6] была использована доза кадмия, токсическое действие которой установлено – 1–2 мг на 1 кг массы тела в зависимости от возраста крыс (в пересчете на Cd²⁺).

Цели настоящей работы – подтверждение эффективности модели последовательного снижения адаптационного потенциала крыс в условиях токсического воздействия солями кадмия, а также выявление наиболее чувствительных физиолого-биохимических показателей.

Материал и методы

Эксперимент длительностью 65 дней проводили на самцах и самках крыс линии Вистар, исходный возраст ~30 дней. Животные были разделены на 6 групп – 3 контрольных и 3 опытных по 30 самцов и самок в каждой. Всего в эксперименте было использовано 360 крыс (180 самок и 180 самцов). Животные 1-й контрольной группы получали рацион с оптимальной (75% от уровня стандартного полусинтетического рациона) дозировкой эссенциальных микронутриентов (витаминов В₁, В₂, В₃,

V_6 и минеральных веществ – Fe^{3+} и Mg^{2+}), животные 2-й и 3-й контрольных групп – рационы с маргинальной (30% для самцов и 28% для самок) и субмаргинальной (19% для самцов и 18% для самок) дозировками эссенциальных веществ. Животные 1–3-й опытных групп получали с кормом Cd^{2+} (в виде $CdCl_2$) на фоне оптимальной, маргинальной и субмаргинальной обеспеченности эссенциальными пищевыми веществами соответственно. Экспериментальные рационы, представляющие собой полусинтетический казеиновый рацион [7, 8] с модифицированным составом витаминно-минеральных смесей (табл. 1), крысы получали на протяжении всего срока исследований.

Доза кадмия различалась в зависимости от возраста крыс и составляла 1 мг на 1 кг массы тела с 0-го по 35-й день эксперимента и 2 мг на 1 кг массы тела с 36-го по 65-й день эксперимента. Для данного эксперимента были выбраны заведомо действующие дозы кадмия, не вызывающие острого токсического ответа [6]. Исходя из длительности исследования суммарная доза кадмия, которую получило каждое подопытное животное, составляла 19,1–24,3 мг у самцов и 17,2–18,9 мг у самок (в зависимости от массы тела).

Крыс содержали в пластиковых клетках (по 2 особи в клетке) с древесной подстилкой в отопляемом (температурный режим +21–23 °С) и вентилируемом помещении с естественным освещением, доступ к корму и воде *ad libitum*. В течение эксперимента вели наблюдения за поедаемостью корма и общим состоянием животных. Массу тела измеряли еженедельно, постморальную некропсию и отбор материала для гематологических и биохимических исследований проводили на 65-й день эксперимента.

Для определения гематологических показателей использовали гематологический анализатор «Coulter Ac-T™ 5 diff OV» и реактивы («Beckman Coulter», США). Биохимические показатели сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе («Kopelab 20i», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Thermo Fisher Scientific». Активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы определяли спектрофотометрическим методом, содержание малонового диальдегида (МДА) в крови и печени – спек-

трофотометрическим методом по [9–17]. В статье приведены только те показатели, которые демонстрировали значимые отличия от контроля.

Результаты приведены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее измеряемых величин, а m – стандартная ошибка, а также в долях (в %) или в абсолютных числах.

Полученные данные обработаны методами параметрической статистики: характер распределения количественных признаков определен с помощью χ^2 -критерия Пирсона, равенство дисперсий – с помощью F -критерия Фишера. Достоверность различий средних величин, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсии, оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Критический уровень значимости (p) принят равным 0,05 [18]. В соответствии со структурой исследования сравнивали количественные признаки опытных групп с соответствующими им контрольными группами.

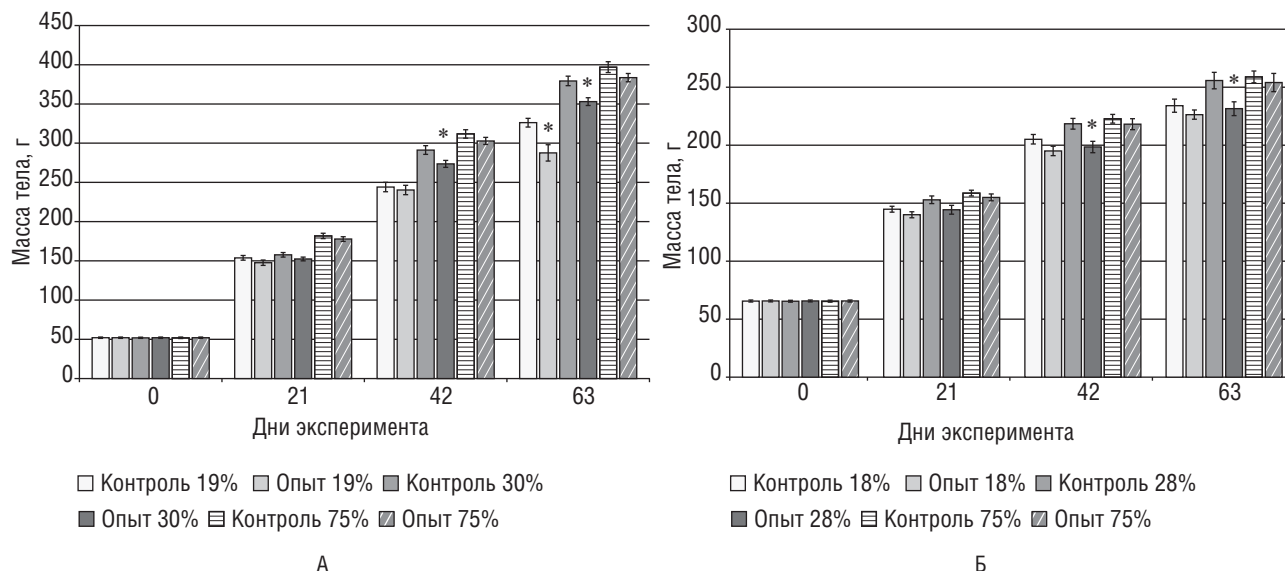
Результаты и обсуждение

Общее состояние крыс контрольных и опытных групп было удовлетворительным, по внешнему виду, поведению и качеству шерстного покрова различий между группами не выявлено. Поедаемость корма самцами контрольных и опытных групп составляла ~14 г/сут на одно животное в начале эксперимента и ~21 г/сут в конце эксперимента, самками ~14 и ~16 г/сут соответственно. При анализе динамики массы тела экспериментальных животных было отмечено, что масса тела самцов и самок 1–3-й опытных групп была во всех случаях ниже, чем у соответствующих животных 1–3-й контрольных групп (в диапазоне от 3 до 12% у самцов и от 1 до 9% у самок) (см. рисунок). Следует отметить, что различия массы тела животных в контрольных группах были более выражены у самцов и варьировали от 5 до 18% и менее выражены у самок – от 9 до 11%.

При сравнении относительной массы внутренних органов самцов 1-й опытной группы с соответствующими показателями 1-й контрольной группы отмечены достоверные различия массы селезенки и легких; у животных 2-й опытной группы были выявлены различия в массе печени, почек, селезенки, сердца, мозга, семен-

Таблица 1. Модификация витаминно-минерального состава рационов

Компонент	Группа, % от обеспеченности некоторыми эссенциальными веществами относительно стандартного полусинтетического казеинового рациона [7, 8]				
	оптимальная 75% (для самцов и самок)	маргинальная		субмаргинальная	
		30% (для самцов)	28% (для самок)	19% (для самцов)	18% (для самок)
<i>Витамины, г на 1 кг витаминной смеси</i>					
Тиамин (B_1)	3	1,2	1,12	0,76	0,72
Рибофлавин (B_2)	2,25	0,9	0,84	0,57	0,54
Ниацин (B_3)	11,3	4,5	4,2	2,85	2,7
Пиридоксин (B_6)	3,75	1,5	1,4	0,95	0,9
<i>Минеральные вещества, г на 1 кг солевой смеси</i>					
Магния окись	18	7,2	6,72	4,56	4,32
Железо лимоннокислое	4,545	1,818	1,6968	1,1514	1,0908



Динамика массы тела самцов (А) и самок (Б)

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) показателя животных опытной группы от показателя крыс соответствующей контрольной группы.

Таблица 2. Относительная масса внутренних органов крыс (в граммах на 100 г массы тела) ($M \pm m$)

Орган		Группа					
		контрольная			опытная		
		3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная	3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная
Печень	♂	2,934±0,042	2,808±0,039	3,019±0,053	3,192±0,037*	2,944±0,050*	2,907±0,044
	♀	2,950±0,040	2,950±0,045	2,918±0,056	3,320±0,065*	3,320±0,075*	2,968±0,042
Почки	♂	0,665±0,012	0,612±0,008	0,615±0,009	0,722±0,014*	0,647±0,010*	0,604±0,007
	♀	0,668±0,011	0,638±0,008	0,601±0,014	0,674±0,008	0,673±0,011*	0,643±0,010*
Селезенка	♂	0,392±0,015	0,374±0,016	0,439±0,019	0,465±0,020*	0,453±0,024*	0,387±0,027*
	♀	0,448±0,015	0,466±0,015	0,458±0,017	0,470±0,015	0,493±0,021	0,426±0,012
Сердце	♂	0,321±0,010	0,298±0,006	0,301±0,011	0,396±0,011*	0,367±0,007*	0,312±0,009
	♀	0,342±0,006	0,327±0,011	0,319±0,005	0,394±0,006*	0,376±0,007*	0,336±0,006*
Легкие	♂	0,528±0,019	0,443±0,030	0,525±0,041	0,614±0,027*	0,558±0,027*	0,495±0,024*
	♀	0,546±0,010	0,543±0,011	0,548±0,015	0,589±0,012*	0,602±0,018*	0,529±0,010
Мозг	♂	0,614±0,012	0,520±0,011	0,511±0,011	0,737±0,027*	0,578±0,012*	0,522±0,009
	♀	0,824±0,016	0,768±0,015	0,741±0,014	0,870±0,015*	0,843±0,019*	0,780±0,018
Семенники	♂	0,986±0,033	0,838±0,024	0,812±0,029	1,235±0,042*	0,938±0,036*	0,865±0,023
Надпочечники	♂	0,011±0,001	0,010±0,001	0,014±0,002	0,014±0,001*	0,012±0,001*	0,010±0,001
	♀	0,018±0,001	0,0195±0,0008	0,0194±0,008	0,022±0,001*	0,023±0,001*	0,020±0,0006
Гипофиз	♂	0,0026±0,0001	0,0026±0,0001	0,0026±0,0001	0,0031±0,0001*	0,0030±0,0001*	0,0026±0,0001
	♀	0,0056±0,0001	0,0052±0,0001	0,0134±0,0005	0,0053±0,0001	0,0051±0,0002	0,0053±0,0001

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) показателя животных опытной группы от показателя крыс соответствующей контрольной группы.

ников, надпочечников, гипофиза по сравнению с животными 2-й контрольной группы; у животных 3-й опытной группы – различия в массе печени, почек, селезенки, сердца, легких, тимуса, мозга, семенников, надпочечников, гипофиза по сравнению с животными 3-й контрольной группы. При сравнении массы внутренних органов самок 1-й опытной группы с соответствующими показателями 1-й контрольной группы отмечены достоверные различия массы печени, почек, сердца, легких; у животных 2-й опытной и 2-й контрольной групп выявлены

различия массы печени, почек, сердца, легких, тимуса, мозга, надпочечников, гипофиза; у животных 3-й опытной и 3-й контрольной групп – различия в массе печени, сердца, легких, мозга, надпочечников, гипофиза (табл. 2). Следует отметить, что все отмеченные изменения массы внутренних органов находились в пределах физиологических колебаний (от 1 до 27%), характерных для крыс линии Вистар, и поскольку массы внутренних органов у животных опытных групп в большинстве случаев были выше, чем у животных соответствующих

Таблица 3. Биохимические показатели крови крыс (M±m)

Показатель	Группа								Норма по [20-22]
	контрольная				опытная				
	3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная	3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная			
Глобулин, г/л	♂	27,68±0,69	31,63±0,54	33,97±0,69	28,29±0,67	29,71±0,64*	31,66±0,48	12-57	
	♀	32,02±0,67	31,22±0,50	33,67±0,77	31,62±0,48	31,74±0,44	31,60±0,54*		
Триглицериды, ммоль/л	♂	0,744±0,046	0,851±0,042	1,061±0,064	0,560±0,040*	0,689±0,054*	0,833±0,065	0,3-1,6	
	♀	0,519±0,034	0,641±0,049	0,707±0,054	0,407±0,025*	0,483±0,028*	0,511±0,047*		
Общий билирубин, мкмоль/л	♂	3,339±0,124	4,088±0,250	4,922±0,249	3,027±0,157	3,060±0,164*	3,596±0,182	1-4	
	♀	3,326±0,140	3,563±0,148	3,746±0,169	2,785±0,222*	2,544±0,081*	3,058±0,150*		
Креатинин, мкмоль/л	♂	46,31±1,62	51,77±150	51,65±1,80	52,48±1,48*	52,16±1,65	51,07±1,43	13-92	
	♀	48,53±1,74	52,03±1,45	49,66±1,84	51,90±1,26	51,27±1,63	50,20±1,15		
Глюкоза, ммоль/л	♂	7,20±0,20	7,48±0,17	7,46±0,19	6,64±0,19*	7,16±0,15	7,25±0,16	4,5-10,0	
	♀	7,16±0,24	6,74±0,18	7,04±0,18	6,86±0,21	7,03±0,17	7,22±0,18		
Холестерин, ммоль/л	♂	1,346±0,051	1,453±0,045	1,645±0,045	1,267±0,038	1,231±0,042*	1,390±0,047	0,6-4,3	
	♀	1,346±0,067	1,359±0,047	1,341±0,054	1,200±0,044	1,237±0,035*	1,253±0,049		
Лактатдегидрогеназа, Е/л	♂	914±51	907±51	1240±84	1150±62*	1147±48*	1372±138	До 5800	
	♀	1102±60	1228±163	1287±55	1331±86*	1184±79	1196±97		
Креатинфосфокиназа, Е/л	♂	6159±491	5331±326	8632±618	6937±386	7701±467*	8769±577	400 ¹	
	♀	8841±498	8608±548	9371±424	9083±611	9126±531	8905±587		
Щелочная фосфатаза, Е/л	♂	231,6±20,3	211,0±7,8	206,9±8,6	212,7±22,3	218,2±9,5	200,5±8,1	112-814	
	♀	149,7±9,3	152,0±9,1	143,5±8,7	176,8±18,6	151,3±9,3	139,8±10,1		
АЛТ, Е/л	♂	23,40±1,69	33,75±1,92	41,04±2,04	30,90±2,02*	43,22±2,05*	42,46±2,46	33-120	
	♀	21,32±1,24	36,91±1,88	27,94±1,40	28,81±1,24*	29,38±2,95*	37,23±1,55*		
АСТ, Е/л	♂	133,5±5,4	142,0±4,2	182,4±8,8	146,0±5,6	174,1±5,2	195,8±8,8	60-236	
	♀	142,6±4,3	160,1±6,4	174,3±5,3	163,0±5,8*	171,8±6,4	181,2±7,2		
Кальций, ммоль/л	♂	2,547±0,037	2,674±0,026	2,618±0,033	2,578±0,041	2,560±0,034*	2,578±0,032	1,1-6,6	
	♀	2,374±0,040	2,404±0,034	2,380±0,041	2,391±0,031	2,545±0,021	2,370±0,038		
Магний, ммоль/л	♂	0,525±0,012	0,629±0,014	0,707±0,016	0,595±0,016*	0,623±0,010	0,661±0,016	1,0-1,5	
	♀	0,469±0,016	0,533±0,012	0,624±0,013	0,495±0,011	0,552±0,013	0,622±0,040		
Железо, мкмоль/л	♂	18,75±1,13	19,33±0,96	25,65±0,95	6,957±0,58*	7,983±0,50*	22,35±2,18	17,4-61,0	
	♀	38,40±2,65	42,53±2,39	49,33±2,29	12,53±1,27*	15,55±1,76*	35,75±3,00*		
Фосфор, ммоль/л	♂	1,927±0,039	2,051±0,052	2,202±0,050	2,069±0,048*	2,131±0,042	2,317±0,045	1,3-2,7	
	♀	1,784±0,062	1,723±0,051	1,845±0,037	1,922±0,075	1,904±0,054*	1,883±0,060		

¹ Допустимые колебания значений, %.

Таблица 4. Клинические показатели крови крыс ($M \pm m$)

Показатель	Группа						Норма по данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [19]	Норма по [20-22]
	контрольная			опытная				
	3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная	3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная		
Общее количество эритроцитов, $10^{12}/л$	♂	9,124±0,116	8,902±0,082	8,219±0,090	6,873 ±0,234*	6,879±0,193*	9,010±0,138*	4,4–8,9
	♀	9,012±0,115	8,614±0,115	8,202±0,096	7,529±0,214*	7,754±0,186*	9,063±0,130*	
Концентрация гемоглобина, г/л	♂	136,0±2,0	134,8±1,8	148,0±1,5	80,7 ±2,8*	82,8±2,3*	121,7±3,4*	86–173
	♀	138,9±2,4	142,5±1,4	154,6±1,6	94,58±2,60*	98,37±2,89*	132,7±2,8*	
Гематокрит, %	♂	42,10±0,52	41,50±0,46	44,20±0,40	23,49 ±0,94*	24,33±0,82*	37,63±1,05*	31,4–51,9
	♀	41,40±0,73	42,05±0,40	44,86±0,48	26,70±0,99*	28,89±1,02*	39,71±0,82*	
Средний объем эритроцита, мкм ³	♂	45,55±0,86	46,84±0,73	53,77±0,32	34,47±0,34*	35,48±0,25*	41,00±0,85*	50,6–93,8
	♀	45,28±0,70	48,93±0,63	54,79±0,38	35,19±0,33*	36,93±0,67*	43,12±0,94*	
Среднее содержание Hb в эритроците, пг	♂	14,71±0,35	15,22±0,28	18,05±0,13	11,77 ±0,12*	12,06±0,10*	13,29±0,28*	13,4–26,1
	♀	15,31±0,26	16,37±0,35	18,89±0,14	12,58±0,12*	12,62±0,19*	14,47±0,36*	
Средняя концентрация Hb в эритроците, г/л	♂	323,2±2,0	324,6±1,3	335,4±1,4	341,4 ±4,3*	340,4±3,8*	324,3±1,3*	247–368
	♀	337,7±1,2	339,1±1,2	344,8±1,1	358,4±4,9*	343,0±3,4	335,2±1,8*	
Лейкоциты, $10^9/л$	♂	10,57±0,69	10,27±0,64	11,79±0,96	10,61 ±0,74	10,28±0,65	9,43±0,58*	1,4–34,3
	♀	11,65±0,92	9,76±0,52	11,41±0,74	11,12±0,95	9,35±0,60	9,86±0,55	
Эозинофилы, %	♂	2,004±0,164	2,080±0,143	1,957±0,159	1,077±0,075*	1,287±0,080*	1,650±0,110	0,0–5,5
	♀	2,970±0,332	3,010±0,287	2,783±0,286	2,294±0,206	2,187±0,176	2,526±0,159	
Тромбоциты, $10^9/л$	♂	632,9±22,9	626,4±17,0	558,2±15,9	1280,1±55,3*	1197,6±53,2*	894,9±44,5*	409–1250
	♀	668,4±24,1	614,0±27,4	573,8±13,0	1114,9±73,9*	1086,7±59,5*	805,0±34,4*	
Средний объем тромбоцита, мкм ³	♂	6,852±0,063	7,000±0,075	6,833±0,076	8,657±0,253*	8,538±0,129*	7,760±0,171*	5,0–8,0
	♀	6,900±0,068	6,727±0,091	6,703±0,083	8,654±0,232*	8,072±0,249*	7,261±0,145*	
Тромбокрит, %	♂	0,435±0,016	0,438±0,014	0,380±0,010	1,116±0,075*	1,028±0,056*	0,710±0,049*	0,2–0,5
	♀	0,462±0,018	0,417±0,025	0,384±0,009	0,982±0,083*	0,898±0,069*	0,596±0,035*	

Таблица 5. Активность ферментов системы антиоксидантной защиты и содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крыс ($M \pm m$)

Показатель		Группа					
		контрольная			опытная		
		3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная	3-я группа субмаргинальная	2-я группа маргинальная	1-я группа оптимальная
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин×г Hb	♂	41,32±1,07	42,28±0,72	37,23±0,76	48,82±1,89*	69,21±2,30*	47,03±1,42*
	♀	35,42±0,97	34,93±0,52	32,07±0,50	37,61±1,33	52,92±1,51*	37,91±1,06*
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин×г Hb	♂	63,54±1,69	59,92±1,01	52,57±1,21	126,81±4,47*	102,74±3,17*	72,39±2,59*
	♀	59,14±1,48	57,35±1,07	52,17±1,04	99,79±2,50*	93,20±3,24*	62,34±1,88*
Каталаза, ммоль/мин×г Hb	♂	620,1±15,2	608,2±15,0	550,8±12,7	1342,7±57,3*	986,3±33,2*	699,3±20,3*
	♀	604,0±11,1	592,5±13,1	522,7±12,5	1095,8±33,7*	961,0±32,6*	570,8±17,3*
Супероксиддисмутаза, ЕД/мин×г Hb	♂	2042±35	1976±30	1771±21	3721±150*	3320±87*	2222±60*
	♀	2013±39	1941±31	1807±22	3226±86*	3008±100*	2144±52*
<i>Содержание продуктов перекисного окисления липидов</i>							
МДА эритроцитов, нмоль/мл	♂	5,381±0,082	5,522±0,066	5,331±0,060	6,661±0,104*	5,770±0,101*	5,565±0,106
	♀	5,116±0,078	5,118±0,084	5,113±0,091	6,898±0,086*	5,953±0,081*	5,482±0,110*
МДА сыворотки, нмоль/мл	♂	8,465±0,161	8,139±0,121	7,708±0,108	9,859±0,140*	8,089±0,093	7,735±0,105
	♀	8,195±0,125	7,730±0,160	7,765±0,201	9,339±0,126*	7,897±0,167	7,611±0,117
МДА печени, нмоль/г	♂	326,9±4,9	324,4±3,1	324,2±4,7	440,5±5,2*	393,7±5,3*	369,6±4,5*
	♀	318,4±5,0	326,9±4,4	318,4±4,9	398,4±5,0*	362,6±8,8*	337,1±7,1*

контрольных групп, можно сделать вывод, что различия обусловлены снижением массы тела животных опытных групп (см. рисунок), а это повлияло на расчетный показатель относительной массы внутренних органов. Таким образом, выявленные различия нельзя расценивать как свидетельство негативного влияния токсического фактора.

Биохимические показатели сыворотки крови у самцов 1-й опытной группы не имели достоверных отличий от контроля. Животные 2–3-й опытных групп демонстрировали целый ряд статистически значимых различий с аналогичными показателями у крыс соответствующих контрольных групп [концентрация глобулина, уровни триглицеридов, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, аланинамино-трансферазы (АЛТ), содержание кальция, магния, железа, фосфора]. Выявленные различия находились в диапазоне физиологических колебаний и варьировали от 4 до 63%, что, согласно опыту наших предыдущих исследований, не является однозначным свидетельством присутствия негативного воздействия, поскольку различия биохимических показателей могут быть весьма значительны и у животных, получавших идентичные по составу рационы без токсической нагрузки. В то же время было отмечено, что содержание железа в сыворотке крови самцов 2-й и 3-й опытных групп было ниже нормы в 2,2 и 2,5 раза соответственно. По сравнению с аналогичными показателями животных 2-й и 3-й контрольных групп концентрация железа была соответственно на 59 и 63% ($p < 0,05$) ниже. У крыс 1-й опытной группы содержание железа не выходило за пределы нормы и было ниже контрольных значений на 13% ($p > 0,05$) (табл. 3).

Биохимические показатели сыворотки крови у самок 1–3-й опытных групп также демонстрировали статис-

тически значимые различия с аналогичными показателями у крыс соответствующих контрольных групп (концентрация глобулина, уровни триглицеридов, общего и прямого билирубина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, холестерина, активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, АЛТ, аспартатами-нотрансферазы, содержание кальция, магния, железа, фосфора). Выявленные различия в целом находились в диапазоне физиологических колебаний и варьировали от 6 до 67%. Уровень содержания железа в сыворотке крови самок 2-й и 3-й опытных групп был ниже нормы в 1,1 и 1,4 раза соответственно. По сравнению с аналогичными показателями 2-й и 3-й контрольных групп уровень железа был соответственно на 63 и 67% ($p < 0,05$) ниже. У крыс 1-й опытной группы содержание железа не выходило за пределы нормы и было ниже контрольных значений на 28% ($p < 0,05$) (табл. 3).

Оценка результатов гематологических исследований животных 1–3-й опытных групп позволила выявить определенные закономерности изменений показателей эритроцитарного профиля: концентрация гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците в целом были на 11–44% ($p < 0,05$) ниже, чем соответствующие показатели животных 1–3-й контрольных групп. Общее количество эритроцитов у животных 2-й и 3-й групп было ниже контрольных значений на 23 и 25% у самцов и на 10 и 16% у самок соответственно, при этом в 1-й опытной группе значение данного показателя было на ~10% выше, чем у самцов и самок контрольных групп. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците животных 2–3-й опытных групп была выше на 5–6% у самцов и 1–6% ($p < 0,05$) у самок, а животных 1-й опытной группы – на 3 и 3% ($p < 0,05$) ниже таковой у самцов и самок соответствующих контрольных групп. Значения показателей тром-

боцитарного профиля у крыс опытных групп были значительно выше, чем у крыс контрольных групп: общее количество тромбоцитов и тромбоцит – на 40–156% ($p < 0,05$), средний объем тромбоцита – на 8–26% ($p < 0,05$) (табл. 4).

Показатели системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов эритроцитов у крыс 1–3-й опытных групп проявляли линейные изменения (повышения концентрации) в ряду понижения содержания эссенциальных микронутриентов в рационах (табл. 5). Так, у самцов 1–3-й опытных групп активность глутатионпероксидазы возрастала на 38, 71 и 100%, каталазы – на 27, 62 и 117%, супероксиддисмутазы – на 25, 68 и 82% ($p < 0,05$), у самок – на 19, 63 и 69%; 9, 62 и 81%; 19, 55 и 60% ($p < 0,05$) соответственно. Активность глутатионредуктазы в эритроцитах самцов и самок 1-й и 2-й опытных групп демонстрировала сходную тенденцию и была выше аналогичных показателей у крыс 1–2-й контрольных групп на 26 и 64% (у самцов) и 18 и 52% (у самок). Вопреки сложившемуся тренду у самцов 3-й опытной группы активность глутатионредуктазы была лишь на 18% ($p < 0,05$) выше, чем у самцов 3-й контрольной группы, у самок разница составляла 6% ($p > 0,05$).

Содержание МДА в печени крыс опытных групп также повышалось от 1-й к 3-й группе: у самцов отличия от соответствующих показателей 1–3-й контрольных групп составляли 14, 21 и 35% ($p < 0,05$), у самок – 6, 11

и 25% ($p < 0,05$). Содержание МДА в эритроцитах самцов 1–3-й опытных групп было выше, чем у контрольных животных на 4, 4 и 24% ($p < 0,05$), у самок – на 7, 16 и 35% ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация МДА в сыворотке крови самцов и самок 1–2-й опытных групп не имела значимых отличий от контроля, животные 3-й опытной группы демонстрировали некоторое повышение этого показателя: самцы – на 16%, самки – на 14% ($p < 0,05$).

Таким образом, основные цели данного эксперимента были достигнуты: подтверждено снижение адаптационного потенциала и формирование у крыс гипо-, нормо- и гиперчувствительности к воздействию токсических факторов (на примере воздействия солями кадмия), сформирован проект перечня физиолого-биохимических параметров (биомаркеров), реагирующих на токсическое воздействие, включающий показатели эритроцитарного и тромбоцитарного профиля крови, содержание железа в сыворотке крови, показатели системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов крови и печени. В последующих двух модельных исследованиях, которые будут проведены по аналогичной схеме с этанолом и четыреххлористым углеродом в качестве токсикантов, будет окончательно определен перечень биомаркеров, подлежащих обязательному изучению в токсикологических экспериментах.

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-16-00124).

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Тышко Надежда Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: tnv@ion.ru

Садыкова Эльвира Олеговна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: seo@ion.ru

Тимонин Андрей Николаевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии

E-mail: andrey8407@mail.ru

Шестакова Светлана Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: svetix-i@mail.ru

Мустафина Оксана Константиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии

E-mail: mustafina@ion.ru

Сото Селада Хорхе – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: jsotoc@mail.ru

Литература

1. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии, при оценке опасности химических соединений. М.: Медицина, 1975. 328 с.
2. Сидорова Ю.С., Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Влияние витаминной обеспеченности на протекание общего адаптационного синдрома у растущих крыс // *Вопр. питания*. 2014. Т.83, № 5. С. 20–25.
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сото С.Х. и др. Биохимические показатели плазмы крови и некоторые параметры антиоксидантного статуса крыс при полигиповитаминозах разной степени // *Бюл. экспер. биол.* 2012. № 10. С. 439–442.
4. Волкова Н.А., Карплюк И.А. Изучение мутагенной активности кадмия при пероральном поступлении // *Вопр. питания*. 1990. № 1. С. 74–76.

5. Goyer R., Klaassen C., Waalkes M. Metal toxicology. Michigan: Academic Press, 1995. 525 p.
6. El-Mansy A.A., Mazroa S.A., Hamed W.S. et al. Histological and immunohistochemical effects of Curcuma longa on activation of rat hepatic stellate cells after cadmium induced hepatotoxicity // Biotech. Histochem. 2016. Vol. 91, N 3. P. 170–181.
7. Тышко Н.В., Жминченко В.М., Пашорина В.А., Селяскин К.Е. и др. Сравнительная характеристика влияния экспериментальных рационов на рост и развитие крыс // Вопр. питания. 2011. Т. 80, № 5. С. 30–38.
8. Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения: Методические указания (МУ 2.3.2.2306-07). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 21 с.
9. Костюк В.А., Потапович А.И. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях // Вопр. мед. химии. 1987. Т. 33, № 3. С. 115–118.
10. Мальцев Г.Ю., Васильев А.В. Способ определения активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов на анализаторе открытого типа // Вопр. мед. химии. 1994. Т. 40, № 2. С. 56–58.
11. Мальцев Г.Ю., Орлова Л.А. Оптимизация активности глутатионредуктазы эритроцитов человека на полуавтоматическом анализаторе // Вопр. мед. химии. 1994. Т. 40, № 2. С. 59–61.
12. Ernster L., Nordenbrandt K. Microsomal lipid peroxidation // Methods in Enzymology. Oxidation and Phosphorylation. New York: Ac. Press. 1967. Vol. 10. P. 574–580.
13. Michara M., Uchiyama M., Fukuzawa, K. 1980. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCl₄ intoxication, and vitamin E deficiency // Biochem. Med. 1980. Vol. 23, N 3. P. 302–311.
14. Mills G.C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes // J. Biol. Chem. 1959. Vol. 234. P. 502–506.
15. Niashikimi M., Rao N., Jagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972. Vol. 46, N 2. P. 849–854.
16. Oshino N., Chance B. The role of H₂O₂ generation in perfused rat liver and the reaction of catalase compound I and hydrogen donors // Arch Biochem Biophys. 1973. Vol. 154, N 1. P. 117–131.
17. Tillotson J.A., Sauberlich H.E. Effect of riboflavin depletion and repletion on the erythrocyte glutathione reductase in the rat // J. Nutr. 1971. Vol. 101, N 11. P. 1459–1466.
18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.
19. Мустафина О.К., Трушина Э.Н., Шумакова А.А., Арианова Е.А., Тышко Н.В., Пашорина В.А. Гематологические показатели у крыс Вистар разного возраста, содержащихся на полусинтетическом полноценном виварном рационе // Вопр. питания. 2013. № 2. С. 10–16.
20. Lewi P.J., Marsboom R.P. Toxicology reference data – Wistar rat. Amsterdam: Elsevier, North-Holland biochemical, 1981. P. 358.
21. Suckow M.A., Weisbroth S.H., Franklin C.L. The Laboratory Rat. Burlington: Elsevier Academic Press, 2006. 912 p.
22. Tucker M.J. Diseases of the Wistar Rat. Lond.: Taylor & Francis Limited, 1997. 272 p.

References

1. Sanotskiy I.V., Ulanova I.P. The criteria of harm in hygiene and toxicology in risk assessment of chemical compounds. Moscow: Meditsina, 1975: 328 p (in Russian)
2. Sidorova Yu.S., Beketova N.A., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., et al. Effect of vitamin sufficiency on adaptation syndrome in growing rat. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 83 (5): 20–5. (in Russian)
3. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Soto S.H., et al. Biochemistry of blood plasma and some parameters of antioxidant status in rats with polyhypovitaminosis of varying severity. Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2012; 10: 439–42. (in Russian)
4. Volkova N.A., Karplyuk I.A. Cadmium mutagenic activity after oral administration. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 1990; (1): 74–6. (in Russian)
5. Goyer R., Klaassen C., Waalkes M. Metal toxicology. Michigan: Academic Press. 1995: 525 p.
6. El-Mansy A.A., Mazroa S.A., Hamed W.S., et al. Histological and immunohistochemical effects of Curcuma longa on activation of rat hepatic stellate cells after cadmium induced hepatotoxicity. Biotech Histochem. 2016; 91 (3): 170–81.
7. Tyshko N.V., Zhminchenko V.M., Pashorina V.A., Seljaskin K.E., et al. A comparative assessment of the diet influence on growth and development of rats. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (5): 30–8. (in Russian)
8. Methodical Guidelines 2.3.2.2306-07 «Medical and biological safety assessment of genetically modified organisms of plant origin». Moscow: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebнадзора, 2008: 21 p. (in Russian)
9. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. The definition of lipid peroxidation products using thiobarbituric acid in anaerobic conditions. Voprosy meditsinskoy khimii [Questions of Medical Chemistry]. 1987; (3): 115–8. (in Russian)
10. Maltsev G.Yu., Vasilyev A.V. Estimation of erythrocyte catalase and superoxide dismutase activities using the open type analyzer. Voprosy meditsinskoy khimii [Questions of Medical Chemistry]. 1994; (2): 56–8. (in Russian)
11. Maltsev G.Yu., Orlova L.A. Optimum estimation of glutathione reductase activity in human erythrocytes using a halfautomatic analyzer. Voprosy meditsinskoy khimii [Questions of Medical Chemistry]. 1994; (2): 59–61. (in Russian)
12. Ernster L., Nordenbrandt K. Methods in Enzymology. Oxidation and phosphorilation. Ed by R.W. Estabrook, M.E. Pullman. New York: Academic Press, 1967; 10: 574–80.
13. Michara M., Uchiyama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCl₄ intoxication, and vitamin E deficiency. Biochem Med. 1980; 23 (3): 302–11.
14. Mills G.C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes. J Biol Chem. 1959; 234 (3): 502–6.
15. Niashikimi M., Rao N., Jagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. Biochem Biophys Res Commun. 1972; 46: 849–54.
16. Oshino N., Chance B. The role of H₂O₂ generation in perfused rat liver and the reaction of catalase compound I and hydrogen donors. Arch Biochem Biophys. 1973; 154 (1): 117–31.
17. Tillotson J.A., Sauberlich H.E. Effect of riboflavin depletion and repletion on the erythrocyte glutathione reductase in the rat. J Nutr. 1971; 101: 1459–66.
18. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistica. Moscow: Media Sfera, 2006: 312 p. (in Russian)
19. Mustafina O.K., Trushina E.H.N., Shumakova A.A., Arianova E.A., Tyshko N.V., Pashorina V.A. Hematologic indices in different age Wistar rats, receiving a balanced semi-synthetic vivary diet. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2013; (2): 10–6. (in Russian)
20. Lewi P.J., Marsboom R.P. Toxicology reference data – Wistar rat. Amsterdam: Elsevier; North-Holland Biochemical, 1981: 358.
21. Suckow M.A., Weisbroth S.H., Franklin C.L. The laboratory rat. Burlington: Elsevier Academic Press, 2006: 912 p.
22. Tucker M.J. Diseases of the Wistar rat. London: Taylor and Francis, 1997: 272 p.

Для корреспонденции

Мажаева Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом гигиены питания, качества и безопасности продукции ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора
 Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30, оф. 513А
 Телефон: (343) 253-82-73
 E-mail: tvmagaeva@yandex.ru, mazhaeva@ymrc.ru

Мажаева Т.В.¹, Дубенко С.Э.¹, Погожева А.В.², Хотимченко С.А.²

Характеристика питания и пищевого статуса рабочих различных промышленных предприятий Свердловской области

Characteristics of the diet and nutritional status of workers at various industrial enterprises of the Sverdlovsk Region

Mazhaeva T.V.¹, Dubenko S.E.¹, Pogozeva A.V.², Khotimchenko S.A.²

- ¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора
- ² ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
- ¹ Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers
- ² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Нарушение структуры питания приводит к изменениям пищевого статуса, что способствует развитию неинфекционных заболеваний, которые составляют более половины причин смертей населения нашей страны. Немаловажным фактором возникновения метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний являются неблагоприятные условия трудовой деятельности. Целью совместных исследований, проведенных на базе 2 центров здорового питания (в Екатеринбурге и Москве), стала оценка питания и пищевого статуса у рабочих 2 промышленных предприятий Свердловской области. В исследование были включены 347 рабочих предприятия по получению черновой меди (№ 1) и 267 рабочих предприятия по добыче железорудного сырья (№ 2) (средний возраст – соответственно $45,7 \pm 0,4$ и $50,4 \pm 0,6$ года). В программу обследования рабочих входило изучение фактического питания частотным методом, антропометрических показателей, показателей состава тела (биоимпедансометрия), биомаркеров пищевого статуса (биохимические показатели крови). Рацион питания рабочих отличался высокой энергетической ценностью (свыше 2500 ккал/сут) с избытком общих и насыщенных жиров (40,7–41,0 и 15,2–15,3% по калорийности) и моно- и дисахаридов (19,0–21,0% по калорийности). Рабочие предприятия по добыче железорудного сырья потребляли значительно меньше витамина С (на 78%, $p < 0,01$) и витамина А (на 27%, $p < 0,05$), чем рабочие предприятия по получению черновой меди. 28,5% рабочих имели высокие ($>1,0$) значения отношения обхвата талии к обхвату бедер. Ожирение (индекс массы

Для цитирования: Мажаева Т.В., Дубенко С.Э., Погожева А.В., Хотимченко С.А. Характеристика питания и пищевого статуса рабочих различных промышленных предприятий Свердловской области // *Вопр. питания*. 2018. Т. 87. № 1. С. 72–78. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10008.

Статья поступила в редакцию 15.09.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Pogozeva A.V., Khotimchenko S.A. Characteristics of the diet and nutritional status of workers at various industrial enterprises of the Sverdlovsk Region. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 72–8. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10008. (in Russian)

Received 15.09.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

тела $>25,0 \text{ кг/см}^2$) было выявлено у 36–42% рабочих, избыток жировой массы – у 81%. У 28 и 35% обследованных 1-го и 2-го предприятий определялись повышенные концентрации липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Метаболический синдром был выявлен у 27,0% рабочих 1-го предприятия и у 44,2% рабочих 2-го предприятия, а заболевания сердечно-сосудистой системы – соответственно у 25,9 и 56,5%. Показано влияние генетических факторов (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3) на развитие ожирения и метаболических нарушений.

Ключевые слова: ожирение, метаболические нарушения, питание рабочих, пищевой статус

Alteration of food patterns leads to changes in nutritional status, thus contributing to the development of non-communicable diseases accounting for over a half of all causes of death of the population of our country. Poor working conditions and occupational hazards play an important role in inducing metabolic disorders and cardiovascular diseases. The objective of joint studies conducted by two Healthy Nutrition Centers located in the cities of Yekaterinburg and Moscow was to assess the diet and nutritional status of workers at two industrial enterprises of the Sverdlovsk Region. The total of 347 unrefined copper production workers (Plant 1) and 267 iron ore miners (Plant 2) were included in the study (the average age was 45.7 ± 0.4 and 50.4 ± 0.6 years, respectively). The study design envisaged a study of actual nutrition by a frequency method, anthropometric indices, total body composition by bio-impedancemetry, and nutritional status biomarkers using biochemical blood indices. The workers' diet was characterized by a high energy value (more than 2,500 kcal/day) with an excess of total and saturated fats (40.7–41.0 and 15.2–15.3% by the calorie content) as well as mono- and disaccharides (19.0–21.0% by the calorie content). Vitamins C and A consumption of the iron ore miners was 78% ($p < 0.01$) and 27% ($p < 0.05$) lower than that of the unrefined copper production workers, respectively. High (>1.0) waist to hip ratios were estimated in 28.5% of the workers. Obesity ($\text{BMI} > 25.0 \text{ kg/m}^2$) was established in 36–42% of our subjects and the fat mass excess – in 81% of them. High serum concentrations of low-density lipoproteins were measured in 28 and 35% of the workers of both plants, respectively. The metabolic syndrome was identified in 27.0% of Plant 1 workers and in 44.2% of Plant 2 miners, whereas cardiovascular diseases were diagnosed in 25.9 and 56.5% of the workers, respectively. The effect of genetic factors (rs9939609 polymorphism of FTO gene and Trp64Arg polymorphism in ADRB3 gene) on the development of obesity and metabolic disorders was demonstrated.

Keywords: obesity, metabolic disorders, nutrition of workers, nutritional status

Здоровое питание является неотъемлемым компонентом здорового образа жизни и подразумевает необходимое поступление пищевых и биологически активных веществ, обеспечивающее оптимальную реализацию физиолого-биохимических процессов, закрепленных в гено типе человека [1, 2]. Нарушение структуры питания приводит к изменениям пищевого статуса, что способствует развитию неинфекционных заболеваний, которые составляют более половины причин смертей населения нашей страны. Доказано, что вклад питания в развитие болезней сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, остеопороза, ожирения, некоторых форм злокачественных новообразований составляет от 30 до 50%.

В настоящее время в рамках мероприятий по алиментарной профилактике и коррекции неинфекционных заболеваний в России созданы консультативно-диагностические центры «Здоровое питание», основной задачей которых является оказание высококвалифицированной консультативной и диагностической помощи населению по вопросам оптимального питания [3, 4]. Одни из пер-

вых центров были созданы в Москве и Екатеринбурге, где и проведены совместные исследования по оценке питания и пищевого статуса рабочих промышленных предприятий Свердловской области.

На развитие соматической и профессиональной заболеваемости у рабочих промышленных предприятий влияет комплекс факторов, в том числе для них не является исключением воздействие быстрой урбанизации, нездорового образа жизни и изменения характера питания современного человека.

Большинство стран признают, что некоторые социально-экономические и экологические изменения могут оказывать влияние на режимы питания и физической активности, что делает людей более подверженными ожирению и неинфекционным заболеваниям при нездоровом образе жизни и увеличении потребления пищевых продуктов, богатых жирами, особенно насыщенными и трансжирами, добавленным сахаром и солью/натрием [1].

Немаловажным фактором возникновения метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний

являются неблагоприятные условия трудовой деятельности. К ним можно отнести напряженный характер труда рабочих, неблагоприятный микроклимат, производственный шум, различные химические соединения [5]. Так, при производстве цветных металлов ведущим неблагоприятным фактором является пыль сложного состава, содержащая медь, цинк, железо, алюминий, кадмий, хром, свинец, никель, что определяет высокую токсичность при комбинированном действии на организм [6, 7].

Цель работы – оценка питания и пищевого статуса рабочих промышленных предприятий Свердловской области.

Материал и методы

В центре «Здоровое питание» Екатеринбурга проведено изучение питания и пищевого статуса рабочих двух промышленных предприятий. В исследование включены 347 рабочих 1-го предприятия (по получению черновой меди) и 267 рабочих 2-го предприятия (по добыче железорудного сырья) Свердловской области. Средний возраст рабочих 1-го предприятия составил $45,7 \pm 0,4$ года, а 2-го предприятия – $50,4 \pm 0,6$ года. Из общего числа обследованных на 1-м предприятии было 20,2% машинистов крана металлургического цеха, а на 2-м предприятии – 50,2% машинистов экскаватора.

Характерными вредными профессиональными факторами для рабочих 1-го предприятия являются соединения кремния (52%), свинец и никель (41%), мышьяк и его соединения (38%), для рабочих 2-го предприятия – соединения кремния (68,9%) и марганец (20,6%).

В программу обследования были включены изучение фактического питания с использованием программы «Анализ состояния питания человека. Версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.» [3, 4], оценка состава тела с помощью анализатора ABC-01 «МЕДАСС» (ООО НТЦ «МЕДАСС», РФ) [8–10], биомаркеров пищевого статуса – с помощью биохимического анализатора COBAS INTEGRA 400 plus («Roche Diagnostics», Швейцария).

Для установления различий между группами по количественному признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису и медианный тест с уровнем значимости $p < 0,05$, для оценки различий между процентными долями двух выборок использовали критерий Фишера.

Парное сравнение групп проводили с использованием непараметрического теста Манна–Уитни, принимая уровень значимости $p < 0,01$ с учетом проблемы множественных сравнений. Риск оценивали путем расчета отношения шансов с оценкой 95,0% доверительного интервала.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica 6.0 для Windows и пакета «Анализ данных» для Microsoft Excel 2011.

Результаты и обсуждение

Оценка фактического питания обследуемых показала, что с учетом коэффициента физической активности 27% рабочих потребляли гиперкалорийный рацион. Средние показатели потребления основных веществ и энергии представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, питание рабочих 1-го и 2-го предприятий было избыточным по калорийности, количеству жиров (свыше 40% по калорийности), насыщенным жирным кислот, моно- и дисахаридов (около 20%) и дефицитным по полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) и пищевым волокнам. При этом достоверных различий между рационами по этим показателям не было.

Известно, что ведущим фактором риска нарушений жирового обмена является дисбаланс в потреблении жиров, т.е. избыточное потребление насыщенных жирных кислот и недостаток ПНЖК. Показано, что потребление высокожирового рациона с преобладанием насыщенных жирных кислот повышает риск всасывания и депонирования металлов, в том числе свинца и других ксенобиотиков, что может повысить токсическую нагрузку на организм.

Образующиеся под действием этих факторов свободные радикалы кислорода вступают в многочисленные реакции с различными компонентами клеток, а вторичные радикалы провоцируют цепные реакции дальнейшего образования активных радикалов из липидов, аминокислот, нуклеиновых кислот и т.д. Общий эффект такого каскада радикал-иницирующих реакций проявляется значительным нарушением физиологии клетки, повреждением ее структур, более всего мембранных, включая мембраны митохондрий и сосудов [11, 12].

Потребление ненасыщенных жирных кислот, в том числе *n*-6 и *n*-3 ПНЖК, было в одинаковой степени недостаточным (6,9% по калорийности) у рабочих обоих предприятий, что являлось дополнительным отрицательным фактором, способствующим развитию метаболических нарушений и усугублению воздействия неблагоприятных факторов производственной среды.

Обращает на себя внимание (см. табл. 1) избыточное потребление моно- и дисахаридов рабочими обеих групп, которое составляло соответственно 21 и 19% по калорийности.

С одной стороны, углеводы служат источником энергии, необходимой для осуществления процесса метаболизма, в том числе ксенобиотиков, их специфическая роль в процессах биотрансформации чужеродных веществ заключается в образовании глюкуроновой кислоты. С другой стороны, излишнее количество моно- и дисахаридов способствует отложению жира в депо, в результате провоцируется риск развития ожирения, атеросклероза, метаболического синдрома.

Известно, что усугубляющим фактором в развитии ожирения и связанных с ним патологических процессов

Таблица 1. Химический состав и энергетическая ценность рациона рабочих ($M \pm m$)

Показатель	Рабочие 1-го предприятия	Рабочие 2-го предприятия
Энергетическая ценность, ккал	2568,8±60,0	2527,7±72,1
Белок, г (% по калорийности)	90,1±2,4 (14,0)	86,0±2,6 (13,6)
Общий жир, г (% по калорийности)	116,1±3,1 (40,7)	115,2±3,8 (41,0)
Насыщенные жирные кислоты, г (% по калорийности)	43,5±1,3 (15,2)	43,0±1,5 (15,3)
ПНЖК, г (% по калорийности)	19,7±0,6 (6,9)	19,1±0,7 (6,9)
В том числе:		
<i>n</i> -6 ПНЖК, г	17,0±0,5	17,5±0,6
<i>n</i> -3 ПНЖК, г	2,7±0,1	2,6±0,1
Холестерин, мг	345,7±15,8	343,8±19,4
Углеводы, г	274,5±7,3	272,0±8,7
Крахмал, г	139,4±4,4	151,7±5,8
Моно- и дисахариды, г (% по калорийности)	135,1±4,6 (21,0)	120,3±4,3 (19,0)
Витамин С, мг	182±16,7	102±15,3**
Витамин А, мг рет. экв.	1,4±0,06	1,1±0,04*

Примечание. Статистически значимые различия: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

Таблица 2. Количество (в %) обследованных рабочих с различной величиной индекса массы тела

Индекс массы тела, кг/м ²	Рабочие 1-го предприятия	Рабочие 2-го предприятия
18–24,9	22,5	15,1*
25–29,9	41,3	43,0
>30	36,2	41,9

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от доли работников 1-го предприятия.

Таблица 3. Биомаркеры пищевого статуса у обследованных рабочих ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Рабочие 1-го предприятия	Рабочие 2-го предприятия
Глюкоза, ммоль/л	3,5–5,6	5,7±0,1	5,8±0,1
Холестерин, ммоль/л	3,9–5,0	5,4±0,1	5,5±0,1
Триглицериды, ммоль/л	0,45–1,72	1,7±0,1	1,9±0,1
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	>1,00	1,3±0,0	1,2±0,1
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	<3,0	3,7±0,1	3,5±0,1
Коэффициент атерогенности	<3,5	3,2±0,1	3,6±0,2

является дефицит в питании пищевых волокон и биологически активных веществ антиоксидантной направленности, вступающих в реакции детоксикации.

Как видно из табл. 1, по сравнению со 2-м предприятием рабочие 1-го предприятия потребляли достоверно больше витамина С (на 78%, $p < 0,01$) и витамина А (на 27%, $p < 0,05$).

Распределение рабочих по величине индекса массы тела представлено в табл. 2.

Как видно из данных табл. 1, ожирение было выявлено у 36–42%, а избыточная масса тела соответственно у 41–43% рабочих промышленных предприятий Свердловской области. Высокий процент среди этого контингента лиц с избыточной массой тела и ожирением связан, по-видимому, с механизированным характером труда и избыточным содержанием жира в рационе.

28,5% рабочих имели высокие (>1,0) значения отношения обхвата талии к обхвату бедер. Необходимо отметить, что по результатам биоимпедансометрии избыток

жировой массы имели 81% обследованных. Достоверных различий в содержании жировой массы у рабочих разных предприятий не выявлено.

У всех рабочих отмечался незначительный дефицит скелетной мускулатуры и некоторое повышение содержания общей жидкости. В большинстве случаев масса тела была избыточна за счет увеличения жировой, а не мышечной массы. По данным литературы известно, что для ожирения характерно наличие дисгидрии с формированием выраженных тканевых отеков [9, 10].

Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

При оценке биомаркеров пищевого статуса у обследованных были выявлены нарушения жирового обмена. Биохимические показатели крови представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у рабочих обеих групп средняя концентрация глюкозы в плазме крови была на верхней

Таблица 4. Количество рабочих, имеющих отклонение биохимических показателей от нормы, %

Группа обследованных	Холестерин	Триглицериды	Лipoproteины низкой плотности	Кoэффициент атерогенности	Глюкоза
Рабочие 1-го предприятия	36,7	34,9	35,5	47,9	23,5
Рабочие 2-го предприятия	42,6	44,2*	28,1	61,0*	27,5

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от доли лиц с соответствующим отклонением из числа работников 1-го предприятия.

границе нормы. Концентрация общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови обследованных была выше верхней границы нормы. Коэффициент атерогенности у рабочих 2-го предприятия несколько превышал норму.

Количество обследованных, у которых были выявлены отклонения от нормы показателей жирового и углеводного обмена, представлено в табл. 4.

Как видно из табл. 4, частота встречаемости отклонений показателей жирового и углеводного обмена в сыворотке крови рабочих 2-го предприятия была выше, однако различия не всегда достигали уровня статистической значимости.

Согласно критериям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF, 2006) метаболический синдром был выявлен у 27,0% рабочих 1-го предприятия и у 44,2% рабочих 2-го предприятия ($p < 0,05$), а заболевания сердечно-сосудистой системы соответственно у 25,9 и 56,5% ($p < 0,05$).

Расчет отношения шансов показал, что у рабочих с избыточной массой тела по сравнению с лицами с нормальной массой возрастают шансы повышения уровня глюкозы в крови в 2,4 раза, холестерина – в 2,4 раза, триглицеридов – в 3,1 раза, ХС ЛПНП – в 2,7 раза и индекса атерогенности – в 2,7 раза, а риск развития артериальной гипертензии – в 1,8 раза. У рабочих с избыточным содержанием холестерина в сыворотке крови риск развития артериальной гипертензии повышался в 1,7 раза.

Таким образом, высокий риск развития алиментарно-зависимых заболеваний у рабочих обоих предприятий во многом определяется их питанием, структура которого была далека от оптимальной: на фоне повышенной калорийности рациона отмечалось избыточное потребление общего и насыщенного жира, моно- и дисахаридов.

В отличие от работников 1-го предприятия работники 2-го предприятия значительно меньше потребляли витаминов-антиоксидантов, у них чаще выявлялись избыточная масса тела и ожирение.

Можно предположить, что отклонения в состоянии здоровья обследованных рабочих связаны и с другими факторами (социальными, производственными, курением, приемом алкоголя и т.д.), в том числе генетическими.

В настоящее время установлено, что патогенез ожирения, метаболического синдрома и заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа

связан с нарушениями обменных процессов, которые могут быть обусловлены как внешними факторами: неправильным образом жизни, в том числе разбалансированным питанием, так и генетическими особенностями.

В частности, исследованиями последних лет показана значимая связь между ожирением и метаболическими нарушениями и полиморфизмами генов, ассоциированных с ожирением: rs9939609 гена *FTO* и Trp64Arg гена β -3-адренорецепторов (*ADRB3*) в различных популяциях.

У данной категории обследованных в консультативно-диагностическом центре «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» изучали ассоциацию вариантов rs9939609 и Trp64Arg с ожирением и метаболическим синдромом [4, 13].

Результаты исследования полиморфизма rs9939609 гена *FTO* свидетельствовали, что 34% обследованных работников металлургических предприятий Свердловской области имели генотип ТТ, 47,5% – генотип АТ и 18,5% – генотип АА. У обследованных с ожирением значительно чаще отмечалось наличие генотипа АА (27,7%) по сравнению с обследованными с нормальной массой тела (13,0%) и аллеля риска А (соответственно 50 и 36,8%) [OR – 1,72 (1,12–2,63), $p = 0,01$].

Анализ данных исследования полиморфизма гена *ADRB3* у рабочих Свердловского региона показал, что 6,8% из них являлись носителями мутантного аллеля, а 13,7% – Trp64Arg генотипа *ADRB3*. У рабочих с ожирением значительно чаще отмечалось наличие Trp64Arg генотипа *ADRB3* (16,3%) по сравнению с лицами с нормальной массой тела (6,8%) и большая частота встречаемости мутантного аллеля [OR – 1,20 (0,49–2,87), $p = 0,69$].

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что генетические варианты rs9939609 гена *FTO* и Trp64Arg гена *ADRB3* вносят свой вклад в развитие ожирения у рабочих промышленных предприятий Свердловской области РФ.

Выводы

1. Несбалансированность питания рабочих промышленных предприятий обусловлена избыточным потреблением жиров, насыщенных жирных кислот, моно- и дисахаридов и недостаточным – ПНЖК и пищевых волокон.

2. На фоне нарушения структуры питания у рабочих отмечается высокая распространенность избыточной массы тела, ожирения, метаболических нарушений, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

3. Не исключена возможность влияния и других факторов образа жизни и производственной среды на развитие ожирения, метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии.

4. На развитие ожирения и метаболических нарушений у рабочих промышленных предприятий Свердловской области оказывает влияние наследственная предрасположенность (в частности, нали-

чие полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и Trp64Arg гена *ADRB3*).

5. Для повышения защитно-компенсаторных и адаптационных резервов организма рабочих большое внимание необходимо уделять не только калорийности их питания и содержанию в нем макронутриентов, но и балансу биологически активных веществ, чего можно достичь с помощью расширения ассортимента традиционных пищевых продуктов, включения в рацион функциональных пищевых продуктов, комплексов витаминов и минеральных веществ, использования щадящих методов приготовления пищи и др.

Сведения об авторах

Мажаева Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделом гигиены питания, качества и безопасности продукции ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора

E-mail: tvmagaeva@yandex.ru, mazhaeva@ymrc.ru

Дубенко Светлана Эдуардовна – врач-диетолог отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора

E-mail: dubenko@ymrc.ru

Погожева Алла Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Хотимченко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: mailbox@ion.ru

Литература

1. План действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020 гг. ВОЗ, 2013.
2. Тутельян В.А. Оптимальное питание // Мед. кафедра. 2005. № 4. С. 60.
3. Тутельян В.А., Батури А.К., Погожева А.В. Актуальные вопросы диагностики и коррекции нарушений пищевого статуса у больных с сердечно-сосудистой патологией // Consilium Medicum. 2010. Т. 12, № 10. С. 104–109.
4. Батури А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Левин Л.Г. и др. Роль консультативно-диагностических центров «Здоровое питание» в диагностике и алиментарной профилактике неинфекционных заболеваний // Вопр. питания. 2014. № 2. С. 52–57.
5. Башкирева А.С. Демографические и профессиональные риски депопуляции работающего населения в России (аналитический обзор) // Успехи геронтол. 2010. Т. 23, № 1. С. 30.
6. Михайлов А.Н. Вопросы гигиены труда и состояния здоровья рабочих медеплавильного производства и оценка риска здоровью населения, проживающего в районе его размещения : дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2005.
7. Профессиональная патология : национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с. (с. 703–765)
8. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М. : РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.
9. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М. : Наука, 2009. 392 с.
10. Трушкина И.В., Филиппов Г.П., Леонтьева И.В. Оценка структуры тела у пациентов с различной степенью избытка веса // Сибир. мед. журн. 2010. Т. 25, № 3-1. С. 38–44.
11. Мажаева Т.В. Гигиеническая оценка фактического питания и показателей здоровья детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Свердловской области (на примере г. Красноуральска) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
12. Толмачева Н.В. Научно обоснованный подход в нормировании микроэлементов как необходимый этап в профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-9. С. 1937–1943.
13. Батури А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Региональный полиморфизм генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена *FTO* и Trp64Arg гена *ADRB3*) у населения России и населения России // Вопр. питания. 2014. № 2. С. 35–41.

References

1. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. WHO, 2013. (in Russian)
2. Tutelyan V.A. Optimal nutrition. Meditsinskaya kafedra. 2005; (4): 60 (in Russian)

3. Tutelyan V.A., Baturin A.K., Pogozeva A.V. Actual questions of diagnostics and correction of violations of the nutritional status in patients with cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 104–9. (in Russian)
4. Baturin A.K., Pogozeva A.V., Sorokina E.Yu., Peskova E.V., Makurina O.N., Levin L.G., et al. The role of consultative and diagnostic centers «Healthy Eating» in the diagnosis and nutritional prevention of non-communicable diseases. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; 83 (6): 52–7. (in Russian)
5. Bashkireva A.S. Demographic and occupational risks of a decline in the working population in Russia (Analytical Review). *Uspekhi gerontologii [Advances of Gerontology]*. 2010; 23 (1): 30. (in Russian)
6. Mikhaylov A.N. Issues of occupational safety and health of workers of a copper smelter and a health risk assessment for the local population: Diss. Orenburg, 2005. (in Russian)
7. Occupational pathology: national guidelines. In: N.F. Izmerov (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 784 p. (p. 703–65) (in Russian)
8. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A., Nikolayev D.V. A bio-electrical impedance study of body composition in the Russian population. Moscow: Russian Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, 2014: 493 p. (in Russian)
9. Nikolayev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. A bio-electrical impedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka, 2009: 392 p. (in Russian)
10. Trushkina I.V., Filippov G.P., Leontyeva I.V. Evaluation of the body structure in patients with various excess weight. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Journal of Medicine]*. 2010; 25 (3-1): 38–44. (in Russian)
11. Mazhayeva T.V. Hygienic assessment of actual nutrition and health indices of children living in environmentally deprived areas of the Sverdlovsk Region (on the example of Krasnouralsk): Autoabstract of Diss. Moscow, 2011. (in Russian)
12. Tolmacheva N.V. A scientifically valid approach to regulating micro-elements as a necessary stage in prevention of chronic noncommunicable diseases. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Researches]*. 2015; (1-9): 1937–1943. (in Russian)
13. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozeva A.V., Peskova E.V., Makurina O.N., Tutel'ian VA. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Trp64Arg ADRB3) in Russian population. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; 83 (2): 35–41. (in Russian)

Для корреспонденции

Меликян Иван Артемович – аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
 Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
 Телефон: (499) 189- 92-20
 E-mail: 89266967779@bk.ru

Меликян И.А.¹, Ахмедов Г.Д.¹, Гуревич К.Г.^{1, 2}, Ханферьян Р.А.³, Бургасова О.А.⁴, Никитюк Д.Б.³, Заборова В.А.⁵

Особенности питания пожилых пациентов со съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями

Features of nutrition of elderly patients with removable dental orthopedic constructions

Melikyan I.A.¹, Akhmedov G.D.¹, Gurevich K.G.^{1, 2}, Khanferyan R.A.³, Burgasova O.A.⁴, Nikityuk D.B.³, Zaborova V.A.⁵

- ¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
- ² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
- ³ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
- ⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
- ⁵ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
- ¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
- ² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
- ³ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow
- ⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
- ⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Цель исследования – изучение особенностей питания пожилых пациентов со съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями. Обследованы 1388 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет, обратившихся в городскую стоматологическую поликлинику. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – лица, имеющие только несъёмные стоматологические ортопедические конструкции (n=419); 2-я группа – лица, имеющие хотя бы одну частично съёмную

Для цитирования: Меликян И.А., Ахмедов Г.Д., Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А., Бургасова О.А., Никитюк Д.Б., Заборова В.А. Особенности питания пожилых пациентов со съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями // Вопр. питания. 2018. Т. 87. № 1. С. 79–84. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10009.

Статья поступила в редакцию 27.10.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Melikyan I.A., Akhmedov G.D., Gurevich K.G., Khanferyan R.A., Burgasova O.A., Nikityuk D.B., Zaborova V.A. Features of nutrition of elderly patients with removable dental orthopedic constructions. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 79–84. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10009. (in Russian)

Received 27.10.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

стоматологическую ортопедическую конструкцию и не имеющие полностью съемных ортопедических конструкций ($n=512$); 3-я группа – лица, имеющие хотя бы одну полностью съемную стоматологическую ортопедическую конструкцию ($n=457$). Пациентов опрашивали об особенностях питания. Проводили антропометрические исследования. По сравнению с 1-й и 2-й группами среди пациентов 3-й группы в 2,2 и 1,3 раза больше лиц, у которых одновременно увеличены обхват талии и отношение обхвата талии и бедер ($p=0,0013$). Лица 3-й группы существенно реже употребляли цельное мясо по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении мясных продуктов, овощей и фруктов ($p<0,05$). По сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп пациенты 3-й группы чаще употребляли злаки, картофель, рис, макаронные изделия, а также соусы, майонезы, маргарины. Все обследованные пациенты пожилого возраста редко употребляли рыбу и морепродукты (76,0–89,9% потребляли 1 раз в месяц и реже).

Ключевые слова: питание, пожилые, стоматологические ортопедические конструкции

Research objective: studying of features of nutrition in elderly patients with removable stomatologic orthopedic constructions. 1388 patients aged from 60 up to 75 years which addressed in a city dental out-patient department were examined. Patients were divided into three groups: group 1 – the persons having only fixed stomatologic orthopedic constructions ($n=419$); group 2 – the persons having at least one partially removable stomatologic orthopedic construction and not having full-removable orthopedic constructions ($n=512$); group 3 – the persons having at least one full-removable stomatologic orthopedic construction ($n=457$). Patients were interviewed about nutrition features (frequency of consumption). Anthropometric researches were conducted. There were 2.2 and 1.3 fold more persons in group 3 with a concomitant increase in waist circumference and waist-hip ratio compared to groups 1 and 2 ($p=0.0013$). Persons from group 3 consumed meat significantly less often than patients in groups 1 and 2. A similar trend was observed for meat products, vegetables and fruits ($p<0.05$). Compared to patients in groups 1 and 2, patients from group 3 more often consumed cereals, potatoes, rice, pasta, as well as sauces, mayonnaises, margarines. All examined elderly patients rarely consumed fish and seafood (76.0–89.9% persons consumed once a month and less often).

Keywords: nutrition, elderly, stomatologic orthopedic construction

Пожилые пациенты находятся под пристальным вниманием врачей. Это связано с наличием у них, как правило, не одного, а нескольких хронических заболеваний, требующих непрерывного лечения и ухода. По данным Всемирной организации здравоохранения, пожилые люди в настоящее время составляют примерно $1/3$ населения планеты, а к 2050 г. их число может достигнуть 50% населения [1, 2].

Одной из проблем, с которой сталкиваются пожилые пациенты, является отсутствие зубов. При небольшом числе удаленных зубов, как правило, меньше проблем с замещением дефекта зубного ряда с целью восстановления функции ротовой полости, чем при больших дефектах. Стоматологи в состоянии предложить и изготовить съемные, несъемные и частично съемные конструкции. В последние годы также активно используются дентальные имплантаты [3, 4]. Однако при полной вторичной адентии фактически единственным методом лечения является съемное протезирование. Во многом это связано с особенностями тканей пародонта у геронтологических пациентов, которые в той или иной степени подвергаются возрастной инволюции [5, 6].

Съемное протезирование, особенно у лиц пожилого возраста, имеет целый ряд особенностей. Первая из них связана с необходимостью привыкания пациента к изготовленным ортопедическим конструкциям. Каково бы ни было их качество, чем больше возраст пациентов, тем дольше они привыкают к съемным протезам и тем больше пациентов пользуются ими от случая к случаю или не пользуются вовсе [7]. Ортопедическое стоматологическое лечение способно восстанавливать функции рта, но не в полной мере. Более 90% пожилых пациентов имеют те или иные ортопедические стоматологические конструкции. При этом до 20% пациентов, приходящих на прием к врачу-стоматологу по иным причинам, нуждаются в корректировке существующих ортопедических конструкций [8]. Наличие ортопедических стоматологических конструкций, а также необходимость их корректировки во многом обуславливают ограниченность рациона питания пожилых пациентов [2, 5, 7].

Исходя из этого **целью** настоящей работы послужило изучение особенностей питания пожилых пациентов со съемными стоматологическими ортопедическими конструкциями.

Материал и методы

В исследование включены 1388 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет, обратившихся в городскую стоматологическую поликлинику № 32 г. Москвы за плановой помощью в рамках обязательного медицинского страхования (табл. 1). Все пациенты выразили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Всем пациентам проводился осмотр врача-стоматолога. В исследование были включены только те пациенты, у которых наблюдалась удовлетворительная гигиена полости рта, а ортопедические конструкции не требовали замены или коррекции. Пациенты были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – лица, имеющие только несъемные стоматологические ортопедические конструкции ($n=419$);
- 2-я группа – лица, имеющие хотя бы одну частично съемную стоматологическую ортопедическую конструкцию и не имеющие полностью съемных ортопедических конструкций ($n=512$);
- 3-я группа – лица, имеющие хотя бы одну полностью съемную стоматологическую ортопедическую конструкцию ($n=457$).

Использовалась анкета об особенностях питания [9, 10], в которой анализировалась частота потребления различных категорий пищевых продуктов в среднем за прошедший год.

Определяли длину тела пациентов стоя в сантиметрах с помощью ростомера. Их взвешивали на напольных весах. Вычисляли индекс массы тела (ИМТ). С помощью гибкого сантиметра измеряли обхват талии и бедер, вычисляли их отношение. Считали, что у пациента есть признаки центрального ожирения, если были выполнены следующие 2 условия одновременно:

- для женщин: обхват талии >94 см, отношение обхвата талии и бедер $>0,85$;
- для мужчин: обхват талии >102 см, отношение обхвата талии и бедер $>1,0$.

Средние значения сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента, так как исследованные параметры не противоречили гипотезе о нормальном распределении по крите-

рию Колмогорова. Различия частот проявления признаков в группе оценивали на основании однофакторного анализа (ANOVA). За уровень достоверности принимали $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных табл. 1, у пациентов 3-й группы наблюдается тенденция к увеличению ИМТ по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Однако эти отличия не являются достоверными. Между тем по частоте встречаемости антропометрических признаков ожирения различия становятся статистически значимыми. По сравнению с 1-й и 2-й группами среди лиц 3-й группы больше тех, у которых одновременно увеличены обхват талии и отношение обхвата талии и бедер.

Одним из возможных объяснений данного феномена могут быть особенности питания лиц, имеющих различные стоматологические ортопедические конструкции (табл. 2). Так, лица 3-й группы существенно реже употребляют цельное мясо по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Аналогичная тенденция отмечается и в отношении мясных продуктов, овощей и фруктов. С нашей точки зрения, стоматологические ортопедические конструкции, особенно съемные, могут мешать пациенту полноценно пережевывать твердую пищу. Кроме того, кусочки и остатки пищи могут забиваться под ортопедическую конструкцию, причиняя дискомфорт.

Видимо, пациенты 3-й группы получают пищу недостаточно по объему из-за вынужденного ограничения потребления мяса, овощей и фруктов. Поэтому, по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп, они чаще употребляли злаки, картофель, рис, макаронные изделия, а также соусы, майонезы, маргарины и т.д., однако суммарную калорийность подобных продуктов чрезвычайно тяжело контролировать, что может служить причиной развития центрального ожирения.

Обращает на себя внимание тот факт, что все обследованные пациенты пожилого возраста достаточно редко употребляли рыбу и морепродукты. Не более 11% делали это несколько раз в неделю, а лишь 13% – 1 раз в неделю. Подавляющее большинство опрошенных употребляли рыбу и морепродукты 1 раз в месяц и реже, что явно недостаточно для восполнения кальция, фосфора и ряда других нутриентов.

Таблица 1. Антропологические особенности пациентов пожилого возраста

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Количество пациентов		419	512	457	–
Средний возраст, годы		67,5±7,8	68,8±8,9	69,1±6,7	–
Мужчины		218 (52,0%)	125 (24,4)	317 (69,4%)	–
Женщины		201 (48,0%)	387 (75,6%)	140 (30,6%)	0,0075
ИМТ, кг/м ²		22,3±4,5	25,7±5,1	26,1±4,9	–
Центральное ожирение	без признаков	329 (78,5%)	298 (58,2%)	217 (47,5%)	–
	с признаками	90 (21,5%)	214 (41,8%)	240 (52,5%)	0,0013

Таблица 2. Особенности питания лиц пожилого возраста

Категория пищевых продуктов	Частота потребления	Количество лиц, %			p
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Цельное мясо	1 раз в месяц и реже	26,5	45,3	89,5	0,0062
	1 раз в неделю	61,3	30,5	8,1	
	Несколько раз в неделю	12,2	24,2	2,4	
Мясные продукты (колбаса, ветчина и т.д.)	1 раз в месяц и реже	25,1	48,8	69,6	0,0011
	1 раз в неделю	32,9	33,2	26,0	
	Несколько раз в неделю	42,0	18,0	4,4	
Рыба и морепродукты	1 раз в месяц и реже	82,3	76,0	89,9	0,0680
	1 раз в неделю	13,1	13,1	3,7	
	Несколько раз в неделю	4,5	10,9	6,4	
Хлеб и хлебобулочные изделия	1 раз в месяц и реже	5,0	2,9	0,0	0,0440
	1 раз в неделю	29,8	16,6	3,3	
	Несколько раз в неделю	65,2	80,5	96,7	
Злаки	1 раз в месяц и реже	20,5	22,1	51,4	0,0009
	1 раз в неделю	30,3	23,2	21,4	
	Несколько раз в неделю	49,2	54,7	27,1	
Картофель, рис, макаронные изделия	1 раз в месяц и реже	20,8	3,7	0,2	0,0010
	1 раз в неделю	77,8	73,4	47,7	
	Несколько раз в неделю	1,4	22,9	52,1	
Молочные продукты	1 раз в месяц и реже	52,0	47,9	50,6	0,0006
	1 раз в неделю	29,6	21,1	29,5	
	Несколько раз в неделю	18,4	31,1	19,9	
Продукты, дополнительные к хлебу и овощам (маргарин, масло, соусы и т.д.)	1 раз в месяц и реже	4,3	3,1	0,2	0,0454
	1 раз в неделю	66,4	36,5	3,3	
	Несколько раз в неделю	29,4	60,4	96,5	
Овощи	1 раз в месяц и реже	65,2	77,5	83,2	0,0392
	1 раз в неделю	17,7	18,8	14,9	
	Несколько раз в неделю	17,2	3,7	2,0	
Фрукты	1 раз в месяц и реже	75,2	79,7	81,8	0,0472
	1 раз в неделю	13,1	11,9	17,3	
	Несколько раз в неделю	11,7	8,4	0,9	

Также невысоко число лиц, регулярно употребляющих молоко и молочные продукты. Наиболее высоким данный показатель оказался во 2-й группе. Нет возможности объяснить, как стоматологические ортопедические конструкции могут влиять на предпочтения или отказ от молочных продуктов, поэтому данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В настоящее время имеются единичные работы, в которых бы изучалась ассоциация типа стоматологических ортопедических конструкций с риском развития нарушений массы тела. Так, у 486 пожилых пациентов в Бразилии была получена возможная взаимосвязь развития центрального ожирения с типом стоматологической ортопедической конструкции [11]. В другом исследовании, выполненном с участием 481 бразильца, была показана ассоциация риска развития ожирения и числа оставшихся зубов у пожилых пациентов [12]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Швеции, также показывает, что риск развития ожирения зависит и от стоматологического статуса пациента [13]. Эта же связь подчеркнута

в обзоре [14]. Однако авторы отмечают, что ожирение может влиять на эффективность стоматологического ортопедического лечения. Поэтому не ясно, предшествует ли тип стоматологической ортопедической конструкции изменениям массы тела или же изменения массы тела ограничивают врача при выборе тактики лечения.

Таким образом, настоящее исследование показало связь между стоматологическими ортопедическими конструкциями у пожилых пациентов и риском развития у них центрального ожирения. Одной из возможных причин развития данного феномена может быть вынужденное изменение рациона питания у пациентов с полностью съемными ортопедическими конструкциями. Однако в настоящем исследовании не изучали физическую активность пациентов, распространенность курения, что ограничивает применимость полученных результатов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ НШ-3707.2018.7.

Сведения об авторах

Меликян Иван Артемович – аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

E-mail: 89266967779@bk.ru

Ахмедов Гаджи Джалалутдинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

E-mail: gahmedov@gmail.com

Гуревич Константин Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

E-mail: kgurevich@mail.ru

Ханферьян Роман Авакович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: khanferyan_roman@yahoo.com

Бургасова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

E-mail: olgaburgasova@mail.ru

Никитюк Дмитрий Борисович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: dimitrynik@mail.ru

Заборова Виктория Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E-mail: vaz111v@gmail.com

Литература

- Compton S.M., Clark D., Chan S., Kuc I., Wubie B.A., Levin L. Dental implants in the elderly population: a long-term follow-up // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2017. Vol. 32, N 1. P. 164–170.
- Jankovic N., Geelen A., Streppel M.T., de Groot L.C., Orfanos P., van den Hooven E.H. et al. Adherence to a healthy diet according to the World Health Organization guidelines and all-cause mortality in elderly adults from Europe and the United States // *Am. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 180, N 10. P. 978–988.
- Shibata Y., Tanimoto Y. A review of improved fixation methods for dental implants. Part I: Surface optimization for rapid osseointegration // *J. Prosthodont. Res.* 2015. Vol. 59, N 1. P. 20–33.
- Lodder A., Kamath M.V., Upton A.R., Armstrong D. Evaluation of the efficacy and performance of medical implants: a review // *J. Long Term Eff. Med. Implants.* 2010. Vol. 20, N 3. P. 173–185.
- Алимский А.В. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста // *Стоматология для всех.* 2000. № 2. С. 46–49.
- Борисова Е.Н. Кариес и заболевания пародонта у лиц пожилого и старческого возраста при частичной вторичной адентии // *Стоматология.* 2001. № 1. С. 138–140.
- Борисова Е.Н. Совокупность факторов, способствующих полной утрате зубов к пожилому и старческому возрасту // *Рос. стоматол. журн.* 2000. № 3. С. 22–26.
- Емельянова Т.В., Лебеденко И.Ю. Клиническая оценка качества несъемных зубных протезов у пациентов пожилого и старческого возраста, обратившихся за стоматологической помощью в различные лечебные учреждения г. Москвы // *Рос. стоматол. журн.* 2013. № 5. С. 23–26.
- Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А., Камбаров А.О. Безалкогольные напитки: российские приоритеты // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86, № 3. С. 49–54.
- Gurevich K.G., Reynolds J., Bifulco L., Doughty K., Nijke V., Katz D.L. An evaluation of the reliability of the food label literacy questionnaire in Russian // *Health Educ. J.* 2015. Vol. 1. P. 1–8.
- Peruchi C.T., Poli-Frederico R.C., Cardelli A.A., Fracasso M.L., Bispo C.G., Neves-Souza R.D. et al. Association between oral health status and central obesity among Brazilian independent-living elderly // *Braz. Oral Res.* 2016. Vol. 30. P. 1.e116. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0116.
- De Marchi R.J., Hugo F.N., Hilgert J.B., Padilha D.M. Number of teeth and its association with central obesity in older Southern Brazilians // *Community Dent. Health.* 2012. Vol. 29, N 1. P. 85–89.
- Wolk A., Rossner S. Obesity and self-perceived health in Sweden // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1996. Vol. 20, N 4. P. 369–372.
- Yuan J.C., Afshari F.S., Lee D.J., Sukotjo C. The impact of obesity on prosthodontic treatment // *Gen. Dent.* 2012. Vol. 60, N 6. P. 526–533.

References

- Compton S.M., Clark D., Chan S., Kuc I., Wubie B.A., Levin L. Dental implants in the elderly population: a long-term follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017; 32 (1): 164–70.
- Jankovic N., Geelen A., Streppel M.T., de Groot L.C., Orfanos P., van den Hooven E.H., et al. Adherence to a healthy diet according to the World Health Organization guidelines and all-cause mortality in

- elderly adults from Europe and the United States. *Am J Epidemiol.* 2014; 180 (10): 978–88.
3. Shibata Y., Tanimoto Y. A review of improved fixation methods for dental implants. Part I: Surface optimization for rapid osseointegration. *J Prosthodont Res.* 2015; 59 (1): 20–33.
 4. Lodder A., Kamath M.V., Upton A.R., Armstrong D. Evaluation of the efficacy and performance of medical implants: a review. *J Long Term Eff Med Implants.* 2010; 20 (3): 173–85.
 5. Alimsky A.V. Features of diffusion of diseases of the parodont among persons of advanced and old age. *Stomatologia dlya vsekh [International Dental Review]*. 2000; (2): 46–9. (in Russian)
 6. Borisov E.N. Kariyes and diseases of the parodont at persons of advanced and senile age at a partial secondary adentia. *Stomatologia [Stomatology]*. 2001; (1): 138–40. (in Russian)
 7. Borisov E.N. Sovokupnost of the factors promoting full loss of teeth to advanced and senile age. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Stomatology]*. 2000; (3): 22–6. (in Russian)
 8. Emelyanova T.V., Lebedenko I.Yu. Clinical assessment of quality of fixed dentures at the patients of advanced and senile age who asked for the stomatologic help in various medical institutions of Moscow. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Stomatology]*. 2013; (5): 23–6. (in Russian)
 9. Gurevich K.G., Hanferyan R.A., Kambarov A.O. Soft drinks: Russian priorities. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (3): 49–54. (in Russian)
 10. Gurevich K.G., Reynolds J., Bifulco L., Doughty K., Njike V., Katz D.L. An evaluation of the reliability of the food label literacy questionnaire in Russian. *Health Educ J.* 2015; 1: 1–8. (in Russian)
 11. Peruchi C.T., Poli-Frederico R.C., Cardelli A.A., Fracasso M.L., Bispo C.G., Neves-Souza R.D., et al. Association between oral health status and central obesity among Brazilian independent-living elderly. *Braz Oral Res.* 2016; 30: 1.e116. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0116.
 12. De Marchi R.J., Hugo F.N., Hilgert J.B., Padilha D.M. Number of teeth and its association with central obesity in older Southern Brazilians. *Community Dent Health.* 2012; 29 (1): 85–9.
 13. Wolk A., Rossner S. Obesity and self-perceived health in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20 (4): 369–72.
 14. Yuan J.C., Afshari F.S., Lee D.J., Sukotjo C. The impact of obesity on prosthodontic treatment. *Gen Dent.* 2012; 60 (6): 526–33.

Для корреспонденции

Гусев Дмитрий Вадимович – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
 Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
 Телефон: (495) 531-44-44
 E-mail: doctor.dgusev@gmail.com

Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е.

Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

Evaluation of nutrition, body composition and features of dietetic counseling for patients with functional hypothalamic amenorrhea

Moskvicheva Yu.B., Gusev D.V.,
 Tabeeva G.I., Chernukha G.E.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
 V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Проведены анализ данных фактического питания, антропометрия, оценка нарушений пищевого поведения, количества жировой ткани и уровня лептина у 48 пациенток с функциональной гипоталамической аменореей (ФГА). Изучение фактического питания выявило несоответствие калорийности питания уровню энергозатрат у 50% пациенток, недостаточность суточного потребления углеводов у 91,7%, повышенное потребление белка у 70,8% пациенток. У исследуемой группы обнаружено нарушение рекомендуемого соотношения белков, жиров, углеводов (1:1:0,3). Отмечено, что дефицит жировой ткани и снижение концентрации лептина в сыворотке крови наблюдались не только у пациенток с низким индексом массы тела, но и у 70% женщин с его нормальными значениями. При помощи опросника Eating Disorder Inventory 2 (EDI-2) выявлено, что желание похудеть имели 54,2%, неудовлетворенность своим телом – 22,9% пациенток. Полученные данные можно рассматривать как обоснование комплексного подхода к ведению пациенток с ФГА, которое предусматривает консультацию гинеколога, психотерапевта и диетолога.

Ключевые слова: энергетический баланс, менструальный цикл, аменорея, питание, лептин, жировая ткань

The assessment of nutrition status, anthropometry, eating disorders, fat tissue and leptin levels in 48 patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) was conducted. The study of nutrition status revealed a discrepancy between the caloric intake and

Для цитирования: Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей // Вопр. питания. 2018. Т. 87. № 1. С. 85–91. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10010.

Статья поступила в редакцию 22.05.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Moskvicheva Yu.B., Gusev D.V., Tabeeva G.I., Chernukha G.E. Evaluation of nutrition, body composition and features of dietetic counseling for patients with functional hypothalamic amenorrhea. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 85–91. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10010. (in Russian)

Received 22.05.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

energy expenditure in 50% of patients, inadequate daily intake of carbohydrates in 91.7%, increased protein intake in 70.8% of patients. The recommended ratio of proteins, fats, carbohydrates in patients of the study group was not observed (1:1:0.3). It was noted that the deficit of adipose tissue and the decrease in serum leptin concentration were observed not only in patients with low body mass index, but also in 70% of women with normal values. Using the questionnaire Eating Disorder Inventory 2 (EDI-2) revealed that 54.2% of patients had drive for thinness and 22.9% of patients had body dissatisfaction. The results indicate the need for an integrated approach to the management of patients with FHA, which provides consultation of a gynecologist, psychotherapist and nutritionist.

Keywords: *energy balance, menstrual cycle, amenorrhea, nutrition, leptin, fat mass*

Существует гипотеза взаимосвязи начала менархе у девочек с накоплением критической массы жировой ткани. Хорошо известно также, что регулярные менструации могут исчезнуть, когда жировые отложения уменьшаются до уровня менее 22% от массы тела [1]. Такие ситуации могут развиваться после стресса, резкой потери массы тела и интенсификации физических нагрузок. Это ведет к нейроэндокринной дисрегуляции, проявляющейся функциональной гипоталамической аменореей (ФГА) [2, 3].

Вполне вероятно, что ФГА можно расценивать как эволюционную адаптацию, возникающую в ответ на отрицательный энергетический баланс, недостаточную доступность пищевых веществ и высокие энергозатраты, поскольку известно о повышении рисков неблагоприятных исходов беременности при дефиците массы тела (высокий риск преждевременных родов, внутриутробной задержки роста, младенческой смертности и т.п.).

Взаимосвязь жировой ткани с нейроэндокринной регуляцией женской репродуктивной системы опосредована гормоном лептином, секретируемым в большей степени в подкожном, чем в висцеральном жире. Его уровень варьирует в ответ на голодание, диетические ограничения, избыточное потребление пищи после таких ограничений [4]. Выдвинуто предположение, что лептин может сигнализировать о составе рациона питания, в частности о количестве потребляемых углеводов, избыток которых создает жировые депо [5].

В литературе достаточно широко освещаются характер питания и рацион спортсменок и пациенток с нервной анорексией. Результаты немногочисленных исследований, посвященных питанию пациенток с ФГА на фоне некритического снижения массы тела и/или без интенсивных физических нагрузок, носят ограниченный характер [6–9].

Цель настоящего исследования – анализ характера питания, нарушений пищевого поведения, содержания жировой ткани и лептина у пациенток с ФГА.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 48 женщин (средний возраст – 25,8±5,4 года) с подтвержденным диагнозом

ФГА. Пациенток с ФГА направляли на консультацию к диетологу с амбулаторного приема лечащими гинекологами-эндокринологами. На первой консультации диетолог собирал анамнез, включающий сведения о динамике массы тела, пищевом поведении, физических нагрузках в прошлом и в настоящее время, стрессовых ситуациях. Фактическое питание изучали в летне-осенний период. Оценивали частоту и объем потребления основных продуктов и блюд, рассчитывали общую калорийность рациона, его химический состав (в том числе витамины и микроэлементы) с учетом «Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ» частотным методом с количественной оценкой рациона в компьютерной программе «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН 2003–2006). Предварительно от всех участниц исследования было получено письменное информированное согласие.

Пищевое поведение оценивали с использованием опросника Eating Disorder Inventory 2 (EDI-2) включающего 91 вопрос по 11 шкалам [желание похудеть, перфекционизм, аскетизм, неэффективность (чувство неадекватности и бесполезности), неудовлетворенность своим телом, недостаток interoцептивной чувствительности (неспособность оценить сигналы голода), булимия, страх взросления, социальная небезопасность, недостаток в регуляции импульсов (импульсивность), межличностное недоверие]. Ответ на каждый вопрос оценивался от 0 до 3 баллов. При наборе 8 баллов и выше по одной шкале диагностировалось нарушение пищевого поведения.

Композиционный состав тела оценивали методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии по программе «Total Body Tissue Quantitation» на денситометре «Prodigy» («Lunar», США). Показатель «total body fat» был принят как наиболее информативный параметр. Его нормативное значение составило 30% (согласно результатам ранее проведенного исследования).

Содержание лептина в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе «Immulite 2000» («Siemens», США) с использованием наборов «DRG® Leptin» (Sandwich) ELISA (EIA-2395).

Для статистического анализа материала использовали программу SPSS (IBM Statistical Package for the Social Science, 21-я версия). Все данные представлены как средние \pm стандартное отклонение. Сравнение проводили с помощью *U*-теста Манна–Уитни, для выявления корреляции использовали метод Спирмена. Статистическими считали результаты при достижении уровня ошибки $<0,05$. Для расчета порогового уровня лептина, специфичности и чувствительности метода проведен ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) обследованных пациенток составило $19,7 \pm 2,01$ кг/м² и варьировало от 14,0 до 25,0 кг/м². Нормальный ИМТ (18,5–24,9 кг/м²) был определен у 34 (71%) пациенток, дефицит I степени (ИМТ=17,0–18,49 кг/м²) – у 9 (19%) пациенток, дефицит II степени (ИМТ=16,0–16,9 кг/м²) – у 3 (6%) пациенток, а дефицит III степени (ИМТ $<16,0$ кг/м²) – у 2 (4%) пациенток (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 1995 г.).

Статистически значимые различия были выявлены при оценке содержания жировой ткани в зависимости от ИМТ. Так, у женщин с ИМТ $<18,5$ кг/м² среднее содержание жировой ткани составило 19,85%, а у пациенток с нормальным ИМТ – 28,35% ($p < 0,01$).

Дефицит жировой ткани был выявлен у 100% пациенток с гипотрофией. При нормальном ИМТ у 20 (58,8%) пациенток было диагностировано снижение содержания жировой ткани $<30\%$. Это позволяет сделать заключение, что у больных с ФГА оценка величины жировой массы является более информативным показателем жирового обмена, чем рутинное определение ИМТ. Полученные данные указывают на необходимость включения двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии в комплекс диагностических мероприятий при ФГА для выявления скрытого дефицита жировой ткани в случае нормального ИМТ.

Концентрация лептина в сыворотке крови больных с ФГА составила $3,0 \pm 2,3$ нг/мл и варьировала в пределах 0,61–9,5 нг/мл. Согласно ранее проведенному в нашей клинике исследованию, пороговое значение лептина, позволяющее диагностировать гиполептемию у больных с ФГА, составляет 4,8 нг/мл. На основании этого у 37 (77%) пациенток была диагностирована гиполептемия. У пациенток с нормальным ИМТ средняя концентрация лептина составила $3,22 \pm 2,36$ нг/мл, а у пациенток с дефицитом массы тела – $2,21 \pm 1,76$ нг/мл ($p = 0,021$). Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, где также выявлялась взаимосвязь между содержанием жировой ткани, ИМТ и уровнем лептина [10, 11]. В исследованиях Falsetti и соавт. отмечено повышение частоты восстановления менструального цикла у пациенток с ФГА после нормализации энергетического баланса, восстановления массы тела и секреции лептина [12]. Авторы другого ис-

следования указывают на зависимость восстановления менструаций от ИМТ и содержания жировой ткани [13]. Было показано, что увеличение ИМТ на 1 кг/м² приводит к повышению уровня лептина на 0,28 нг/мл [14]. По данным Brunі и соавт., увеличение содержания жировой ткани на 1% повышает шансы восстановления менструации на 14% [15].

Была выявлена положительная корреляция между концентрацией лептина и ИМТ ($r = 0,398$ $p < 0,05$) и более значимая корреляция между концентрацией лептина и процентным содержанием жировой ткани ($r = 0,594$ $p < 0,01$). Исходя из полученных данных можно предположить, что для восстановления ритма менструаций необходимо увеличить не только массу тела до исходных значений, но и содержание жировой ткани и уровень лептина в сыворотке крови – маркера положительного энергетического баланса.

Использование опросника EDI-2 позволило выявить нарушения пищевого поведения у большинства обследованных пациенток. Так, 26 (54,2%) женщин отметили «желание похудеть», 11 (22,9%) – «неудовлетворенность своим телом», 17 (35,4%) – «перфекционизм», 16 (33,3%) – «аскетизм», 10 (20,8%) – «булимию». Следует отметить, что ИМТ перед началом его снижения не был повышен ни у одной пациентки. Это указывает на отсутствие объективных причин для снижения массы тела, неадекватность восприятия параметров собственного тела, перфекционизм, дисморфоманию. Полученные данные согласуются с данными других авторов и свидетельствуют о необходимости оказания психотерапевтической помощи пациенткам с ФГА [16–18].

Анализ фактического питания позволил выявить у 50% пациенток неадекватно низкую энергетическую ценность рациона (табл. 1). Однако достоверных различий в потреблении макро- и микронутриентов между пациентками с нормальным ИМТ и дефицитом массы тела ($p > 0,05$) не выявлено.

Сниженное потребление белка наблюдалось у каждой 8-й пациентки, а у 70,8% отмечено превышение рекомендуемой суточной нормы потребления белка. Как выяснилось, пациентки, занимающиеся фитнесом, увеличивали квоту животного белка (белое мясо птицы, куриное яйцо, обезжиренный творог) по рекомендации фитнес-тренеров для «увеличения мышечной массы». С этой же целью 6 (12,5%) пациенток дополнительно использовали белок в питании в виде протеиновых батончиков, основ для протеиновых коктейлей или изготовления мороженого, выпечки (блинчики, кексы).

Лишь 8 (16,7%) пациенток включали в питание продукты, содержащие белок растительного происхождения (различные бобовые, тофу, хумус). 9 (18%) пациенток полностью исключили рыбу из рациона, и лишь у 7 (14,5%) пациенток потребление рыбы соответствовало рекомендуемым нормам. 14 (29,1%) пациенток использовали молочные продукты обезжиренные и/или с пониженной жирностью.

В настоящее время многие врачи придерживаются позиции, что дефицит потребления белка характерен

Таблица 1. Характеристика энергетической ценности и суточного потребления макронутриентов у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

Показатель	Референсный интервал	Потребление макронутриентов/количество женщин		
		сниженное	норма	избыток
Энергетическая ценность, ккал/сут	2000–2500	1429±327/24 (50%)	2211±116/11 (22,9%)	3030±427/13 (27,1%)
Белок, г/сут	61–72	48,0±11,8/6 (12,5%)	67,4±2,3/8 (16,7%)	111,1±37,1/34 (70,8%)
Жир, г/сут	67–83	47,6±10,7/7 (14,6%)	74,2±3,9/11 (22,9%)	128,6±32,5/30 (62,5%)
Углеводы, г/сут	289–366	144,6±51,5/44 (91,7%)	316,8±25,8/3 (6,3%)	375,6/1 (2%)

П р и м е ч а н и е. В таблице представлены средние значения, стандартное отклонение, количество больных и их доля от общего числа обследованных пациенток в группе.

для пациенток с нервной анорексией [19–21]. В связи с этим используется подход, направленный на увеличение квоты потребляемого белка. Однако, согласно другой точке зрения, у пациенток с ФГА отмечено повышенное потребление белка с рационом [22, 23]. Это согласуется с полученными нами данными.

У 2/3 пациенток выявлено избыточное потребление жиров в сутки и лишь у каждой 7-й – их сниженное поступление. Суточное потребление насыщенных жирных кислот составило 37,4±14,3 г/сут, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – 21,05±9,97 г/сут, *n*-6 ПНЖК – 18,72±8,81 г/сут, *n*-3 ПНЖК – 2,42±1,11 г/сут. Соотношение между ПНЖК *n*-6 и *n*-3 в среднем составило 7,8:1. Рекомендуемое соотношение ПНЖК *n*-6 и *n*-3 наблюдалось в питании 34 (70,8%) пациенток. Льняное и тыквенное масло в своем рационе использовали 4% женщин, столько же – льняную кашу, семена чиа и киноа. 8 (16,7%) женщин включали в рацион арахисовую пасту и различные виды урбеча (густая жидкая масса, получаемая из растертых семян льна, абрикосовых косточек или орехов). Дополнительный прием поливитаминных комплексов, включая биологически активные добавки к пище, содержащие ПНЖК *n*-3, отмечен у 2 (4,2%) пациенток.

Важно отметить, что практически у всех пациенток был выявлен дефицит потребления сложных углеводов. В момент начала снижения массы тела для «оздоровления питания» и уменьшения калорийности рациона пациентки отказывались не только от легкоусвояемых углеводов (конфеты, сахар, кондитерские изделия), но и от хлеба, круп, макаронных изделий, фруктов. Впоследствии, даже при расширении меню, эти источники углеводов не включались в питание. Несмотря на то что большинство пациенток позиционировали свое питание как здоровое и правильное, у 36 (75%) пациенток адекватность потребления овощей и фруктов составила ≤50%. Это при том, что исследование проводилось в летне-осенний период, когда овощи и фрукты наиболее доступны. 25% больных вместо хлеба использовали различные виды хлебцев, 8 (16,6%) женщин придерживались лактоовоовегетарианства. Однако даже у них потребление овощей и фруктов не соответствовало рекомендованному.

Количество добавленного сахара варьировало в широких пределах – 0,7–112 г/сут, в среднем составило

30,1±29,2 г/сут. Анализ дневников питания выявил, что чаще всего вместо сахара пациентки употребляли мед или шоколад с высоким содержанием какао-бобов. Сахарозаменители использовали 2 (4,2%) пациенток. Необходимо отметить, что данные литературы об адекватности суточного потребления углеводов разнятся. Так, в исследованиях G.A. Laughlin и соавт. 1998 г. у женщин с ФГА отмечено повышение суточного потребления углеводов, в то время как, по данным A. Melin и соавт. от 2015 г., для их рациона характерен дефицит углеводов. Это различие может объясняться изменением как подходов к питанию, так и образа жизни, социальными и культурными ценностями в настоящее время [24–26].

У всех пациенток отмечался дефицит потребления пищевых волокон. Только 6% женщин использовали дополнительно клетчатку или отруби, но даже в этом случае показатели не соответствовали рекомендуемому. Полученные данные расходятся с данными зарубежных исследований, в которых указывается на повышенное потребление пищевых волокон у пациенток с ФГА на фоне физических нагрузок. По данным Melin и соавт., 64% спортсменок потребляют пищевых волокон свыше 35 г/сут, среди них общая доля женщин с ФГА составляет 80% [26].

Полученные результаты указывают на то, что для больных с ФГА характерно нарушение рекомендуемого соотношения между белками (10–15%), жирами (25–30%) и углеводами (60–70%). У пациенток с ФГА отмечалось выраженное по отношению к рекомендуемой норме снижение доли потребления углеводов.

В рекомендациях по питанию легкоатлетов (2007 г.) приводятся данные о том, что недостаточное поступление углеводов после спортивных занятий может приводить к уменьшению энергетических резервов организма, снижению количества жировой ткани и аменорее. Можно предположить, что низкий уровень лептина, выявленный у обследуемых больных, также связан с неадекватным потреблением углеводов.

Существенно, что 14 (29,2%) обследованных пациенток указывали на занятия различными видами спорта продолжительностью 1–2 ч в неделю. Обращает на себя внимание тот факт, что физическая активность заключалась преимущественно в силовых нагрузках, которые не являются физиологическими для женского

Таблица 2. Характеристика суточного потребления микронутриентов пациенток с функциональной гипоталамической аменореей

Микронутриент	Рекомендуемая суточная норма [27]	Потребление микронутриента	
		сниженное	норма
Кальций, мг	1000	23 (47,9%)	25 (52,1%)
Магний, мг	400	32 (66,7%)	16 (33,3%)
Фосфор, мг	800	1 (2%)	47 (98%)
Железо, мг	18	34 (70,8%)	14 (29,2%)
Витамин А, мкг рет. экв.	900	20 (41,7%)	28 (58,3%)
Витамин В ₁ , мг	1,5	47 (98%)	1 (2%)
Витамин В ₂ , мг	1,8	31 (64,6%)	17 (35,4%)
Ниацин, мг	20	40 (83,3%)	8 (16,7%)
Витамин С, мг	90	13 (27,1%)	35 (72,9%)

организма. Пациентки, ориентируясь на информацию, полученную от фитнес-тренеров, исключали из питания углеводы. Вероятно, это и приводило к постепенному истощению энергетических ресурсов на фоне продолжающихся тренировок и стрессов.

Следует отметить, что убежденность женщин с ФГА в правильности их питания и важности занятий фитнесом создает дополнительные сложности в процессе взаимодействия с диетологом. Психологические установки пациенток с ФГА, обусловленные особенностями их психологического профиля, не позволяют им услышать и принять рекомендации о полноценном питании и физической активности.

Результаты проведенного исследования также показали, что у многих больных поступление с пищей железа, кальция, магния, витаминов А, С, В₁, В₂, ниацина не достигало рекомендуемых норм (табл. 2).

Среди жалоб больных следует отметить сухость кожных покровов, ангулярный хейлит, выпадение волос, ломкость ногтей, повышенную утомляемость, раздражительность, плаксивость, снижение работоспособности, бессонницу и неудовлетворенность качеством сна. Вышеперечисленные симптомы можно связать с неадекватным потреблением витаминов группы В, железа и несоблюдением принципов сезонности и разнообразия продуктов и блюд в рационе.

Даже при отсутствии менструаций у женщин с ФГА недостаточное поступление железа с пищей (сниженное потребление красного мяса, печени) может приводить к возникновению железодефицитных анемий [28]. Учитывая это, представляется целесообразным всем пациенткам с ФГА рекомендовать определение в сыворотке крови ферритина и железосвязывающей способности для выявления скрытых анемий.

В заключение следует отметить, что нарушения пищевого поведения, неадекватный уровень калорийности рациона и потребления необходимых макро- и микронутриентов могут приводить к отрицательному энергетическому балансу. Это инициирует дефицит жировой ткани, лептина, оказывая ингибирующее действие на регуляторные механизмы репродуктивной функции. Проведенное исследование показало, что оценка количества жировой ткани у пациенток с ФГА является более объективным показателем, чем определение ИМТ. Подтвердилась корреляция между лептином и количеством жировой ткани ($r=0,625$, $p<0,001$). Поскольку ведущей задачей при лечении пациенток с ФГА является восстановление не только рекомендуемого ИМТ, но и достаточного количества жировой ткани, то представляется целесообразным рекомендовать включение количественной оценки жировой ткани методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии в комплекс обследования женщин с ФГА.

Полученные данные говорят о целесообразности разработки клинических протоколов ведения больных с ФГА. Они должны включать рекомендации по питанию, в которых должны быть отражены соответствующая расходу энергии калорийность рациона питания, адекватное соотношение между основными пищевыми веществами, необходимый уровень потребления пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ.

На этапе коррекции рациона рекомендуется назначать витаминно-минеральные комплексы (включающие витамины группы В, магний, кальций) и пищевые волокна. При лабораторном подтверждении диагноза железодефицитной анемии необходимо назначение препаратов железа.

Сведения об авторах

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва):

Москвичева Юлия Борисовна – кандидат медицинских наук, врач-диетолог отделения гинекологической эндокринологии

E-mail: moskvicheva07@mail.ru

Гусев Дмитрий Вадимович – аспирант

E-mail: doctor.dgusev@gmail.com

Чернуха Галина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологической эндокринологии

E-mail: c-galina1@yandex.ru

Табеева Гюзьяль Искандеровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии

E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Литература

- Starka L., Duskova M. Functional hypothalamic amenorrhea // *Vnitr. Lek.* 2015. Vol. 61, N 10. P. 882–885.
- Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Warenik-Szymankiewicz A., Genazzani A.R. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations // *Gynecol. Endocrinol.* 2008. Vol. 24. P. 4–11.
- Bronson F.H., Manning J.M. The energetic regulation of ovulation: arealistic role for body fat // *Biol. Reprod.* 1991. Vol. 44. P. 945–950.
- Dardeno T.A., Chou S.H., Moon H.S., Chamberland J.P., Fiorenza C.G., Mantzoros C.S. Leptin in human physiology and therapeutics // *Front. Neuroendocrinol.* 2010. Vol. 31, N 3. P. 377–393.
- Gordon C.M. Functional hypothalamic amenorrhea // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, N 4. P. 365–371.
- Williams N.I., Leidy H.J., Hill B.R., Lieberman J.L., Legro R.S., De Souza M.J. Magnitude of daily energy deficit predicts frequency but not severity of menstrual disturbances associated with exercise and caloric restriction MJ2 // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 308, N 1. P. e29–e39.
- Tinahones F.J., Martinez-Alfaro B., Gonzalo-Marin M., Garcia-Almeida J.M., Garrido-Sanchez L. Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa // *Eat. Weight Disord.* 2005. Vol. 10, N 3. P. e52–e55.
- Koehler K., Williams N.I., Mallinson R.J., Southmayd E.A., Allaway H.C., De Souza M.J. Low resting metabolic rate in exercise-associated amenorrhea is not due to a reduced proportion of highly active metabolic tissue compartments // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 311, N 2. P. e480–e487.
- De Souza M.J., Lee D.K., VanHeest J.L., Scheid J.L., West S.L., Williams N.I. Severity of energy-related menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88. P. 971–975.
- Uzum A.K., Yucel B., Omer B. et al. Leptin concentration indexed to fat mass is increased in untreated anorexia nervosa (AN) patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. Vol. 71, N 3. P. 33.
- Allaway H.C., Southmayd E.A., De Souza M.J. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016. Vol. 25, N 2. P. 91–119.
- Falsetti L., Gambera A. et al. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, N 2. P. 500–505.
- Winkler L.A., Frolich J.S., Schulpfen M., Stoving R.K. Body composition and menstrual status in adults with a history of anorexia nervosa – at what fat percentage is the menstrual cycle restored? // *Int. J. Eat. Disord.* 2017. Vol. 50, N 4. P. 370–377.
- Adrico S. et al. Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17, N 8. P. 2043–2048.
- Bruni V. et al. Body composition variables and leptin levels in functional hypothalamic amenorrhea and amenorrhea related to eating disorders // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2011. Vol. 24. P. 347–352.
- De Souza M.J., Hontscharuk R., Olmsted M., Kerr G., Williams N.I. Drive for thinness score is a proxy indicator of energy deficiency in exercising women // *Appetite.* 2007. Vol. 48. P. 359–367.
- Giles D.E., Berga S.L. Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 60. P. 486–492.
- Michopoulos V., Mancini F., Loucks T.L., Berga S.L. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99, N 7. P. 2084–2091.
- Russell G. The nutritional disorder in anorexia nervosa // *J. Psychosom. Res.* 1967. Vol. 11. P. 141–149.
- Gwirtsman H., Kaye W., Curtis S., Lyter L. Energy intake and dietary macronutrient content in women with anorexia nervosa and volunteers // *J. Am. Diet. Assoc.* 1989. Vol. 89, N 1. P. 54–57.
- Fernstrom M., Weltzin T., Neuberger S., Srinivasagam N., Kaye W. Twenty-four hour food intake in patients with anorexia nervosa and in healthy control subjects // *Biol. Psychiatry.* 1994. Vol. 36. P. 696–702.
- Hadigan C., Anderson E., Miller K., Hubbard J., Herzog D., Klibanski A. et al. Assessment of macronutrient and micronutrient intake in women with anorexia nervosa // *Int. J. Eat. Disord.* 2000. Vol. 28. P. 284–292.
- Marugan de Miguelsanz J.M., Torres Hinojal Mdel C., Geijo Uribe M.S., Redondo Del Rio M.P. et al. Nutritional approach of inpatients with anorexia nervosa // *Nutr. Hosp.* 2016. Vol. 33, N 3. P. 258.
- Laughlin G.A., Dominguez C.E., Yen S.S.C. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83, N 1. P. 25–32.
- Lagowska K., Kapczuk K. Testosterone concentrations in female athletes and ballet dancers with menstrual disorders // *Eur. J. Sport Sci.* 2016. Vol. 16, N 4. P. 490–497.
- Melin A. et al. Low-energy density and high fiber intake are dietary concerns in female endurance athletes // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2016. Vol. 26, N 9. P. 1060–1071.
- Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопр. питания.* 2009. Т. 78, № 1. С. 4–16.
- Гладышев О.А., Исаков В.А., Шаховская А.К. Диетотерапия больных, страдающих нервной анорексией и нарушением пищевого поведения, в условиях стационара // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80, № 1. С. 39–45.

References

- Starka L., Duskova M. Functional hypothalamic amenorrhea. *Vnitr. Lek.* 2015; 61 (10): 882–5.
- Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Warenik-Szymankiewicz A., Genazzani A.R. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol.* 2008; 24: 4–11.
- Bronson F.H., Manning J.M. The energetic regulation of ovulation: arealistic role for body fat. *Biol Reprod.* 1991; 44: 945–50.
- Dardeno T.A., Chou S.H., Moon H.S., Chamberland J.P., Fiorenza C.G., Mantzoros C.S. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31: 377–93.
- Gordon C.M. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2010; 363 (4): 365–71.
- Williams N.I., Leidy H.J., Hill B.R., Lieberman J.L., Legro R.S., De Souza M.J. Magnitude of daily energy deficit predicts frequency

- but not severity of menstrual disturbances associated with exercise and caloric restriction MJ2. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 308 (1): e29–39.
7. Tinahones F.J., Martinez-Alfaro B., Gonzalo-Marin M., Garcia-Almeida J.M., Garrido-Sanchez L. Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2005; 10 (3): e52–5.
 8. Koehler K., Williams N.I., Mallinson R.J., Southmayd E.A., Allaway H.C., De Souza M.J. Low resting metabolic rate in exercise-associated amenorrhea is not due to a reduced proportion of highly active metabolic tissue compartments. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 311 (2): e480–7.
 9. De Souza M.J., Lee D.K., VanHeest J.L., Scheid J.L., West S.L., Williams N.I. Severity of energy-related menstrual disturbances increases in proportion to indices of energy conservation in exercising women. *Fertil Steril.* 2007; 88: 971–5.
 10. Uzum A.K., Yucel B., Omer B., et al. Leptin concentration indexed to fat mass is increased in untreated anorexia nervosa (AN) patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71 (3): 33.
 11. Allaway H.C., Southmayd E.A., De Souza M.J. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 25 (2): 91–119.
 12. Falsetti L., Gambera A., et al. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 500–5.
 13. Winkler L.A., Frolich J.S., Schulpen M., Stoving R.K. Body composition and menstrual status in adults with a history of anorexia nervosa – at what fat percentage is the menstrual cycle restored? *Int J Eat Disord.* 2017; 50 (4): 370–7.
 14. Adrico S., et al. Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod.* 2002; 17 (8): 2043–8.
 15. Bruni V., et al. Body composition variables and leptin levels in functional hypothalamic amenorrhea and amenorrhea related to eating disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24: 347–52.
 16. De Souza M.J., Hontscharuk R., Olmsted M., Kerr G., Williams N.I. Drive for thinness score is a proxy indicator of energy deficiency in exercising women. *Appetite.* 2007; 48: 359–67.
 17. Giles D.E., Berga S.L. Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil Steril.* 1993; 60: 486–92.
 18. Michopoulos V., Mancini F., Loucks T.L., Berga S.L. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2013; 99 (7): 2084–91.
 19. Russell G. The nutritional disorder in anorexia nervosa. *J Psychosom Res.* 1967; 11: 141–9.
 20. Gwirtsman H., Kaye W., Curtis S., Lyter L. Energy intake and dietary macronutrient content in women with anorexia nervosa and volunteers. *J Am Diet Assoc.* 1989; 89 (1): 54–7.
 21. Fernstrom M., Weltzin T., Neuberger S., Srinivasagam N., Kaye W. Twenty-four hour food intake in patients with anorexia nervosa and in healthy control subjects. *Biol Psychiatry.* 1994; 36: 696–702.
 22. Hadigan C., Anderson E., Miller K., Hubbard J., Herzog D., Klibanski A., et al. Assessment of macronutrient and micronutrient intake in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2000; 28: 284–92.
 23. Marugan de Miguelsanz J.M., Torres Hinojal Mdel C., Geijo Uribe M.S., Redondo Del Rio M.P., et al. Nutritional approach of inpatients with anorexia nervosa. *Nutr Hosp.* 2016; 33 (3): 258.
 24. Laughlin G.A., Dominguez C.E., Yen S.S.C. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (1): 25–32.
 25. Lagowska K., Kapczuk K. Testosterone concentrations in female athletes and ballet dancers with menstrual disorders. *Eur J Sport Sci.* 2016; 16 (4): 490–7.
 26. Melin A., et al. Low-energy density and high fiber intake are dietary concerns in female endurance athletes. *Scand J Med Sci Sports.* 2016; 26 (9): 1060–71.
 27. Tutelyan V.A. About the norms of physiological requirements for energy and nutrients for different population groups of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2009; 78 (1): 4–16. (in Russian)
 28. Gladyshev O.A., Isakov V.A., Shakhovskaya A.K. Dietotherapy of patients with anorexia nervosa and eating disorders in hospital settings. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2011; 80 (1): 39–45. (in Russian)

Для корреспонденции

Цыбикова Галина Цыреновна – доктор технических наук, профессор кафедры технологии продуктов из растительного сырья ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления»
 Адрес: 670013, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40в
 Телефон: (3012) 41-71-94
 E-mail: thhp@esstu.ru

Цыбикова Г.Ц.¹, Разуваева Я.Г.², Торопова А.А.², Николаев С.М.^{2,3}

Антимутагенные и антиоксидантные свойства кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев *Hippophae rhamnoides L.*

Antimutagenic and antioxidant features of confectionery products containing the powder from the leaves of *Hippophae rhamnoides L.*

Tsybikova G.Ts.¹, Razuvaeva Ya.G.², Tоропова А.А.², Nikolaev S.M.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», Улан-Удэ

² ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

¹ East Siberia State University of Technology and Management, Ulan-Ude

² Institute of General and Experimental Biology, Ulan-Ude

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

*Целями работы были определение возможности использования порошка из листьев облепихи *Hippophae rhamnoides L.* для обогащения мучного кондитерского изделия и оценка антимутагенных и антиоксидантных свойств данного продукта. Исследования выполнены на 24 белых крысах линии Вистар с исходной массой тела 180–200 г. Животные опытной группы (n=8) на фоне стандартной диеты вивария в течение 14 дней получали кондитерское изделие, содержащее облепиховый порошок, из расчета 20 мг на 100 г массы тела, животные интактной и контрольной групп – в эквивалентной дозе по аналогичной схеме кондитерское изделие, не содержащее биологическую добавку. Антимутагенные и антиоксидантные свойства кекса исследовали через 1 сут после однократного введения животным циклофосфана в дозе 20 мг на 1 кг массы тела. Подсчитывали количество хромосомных aberrаций в клетках костного мозга*

Для цитирования: Цыбикова Г.Ц., Разуваева Я.Г., Торопова А.А., Николаев С.М. Антимутагенные и антиоксидантные свойства кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев *Hippophae rhamnoides L.* // Вopr. питания. 2018. Т. 87. № 1. С. 92–7. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10011.

Статья поступила в редакцию 19.01.2017. **Принята в печать** 18.12.2017.

For citation: Tsybikova G.Ts., Razuvaeva Ya.G., Tоропова А.А., Nikolaev S.M. Antimutagenic and antioxidant features of confectionery products containing the powder from the leaves of *Hippophae rhamnoides L.* Vopr. pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (1): 92–7. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10011. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10011. (in Russian)

Received 19.01.2017. **Accepted for publication** 18.12.2017.

белых крыс, определяли активность каталазы, супероксиддисмутазы, концентрацию восстановленного глутатиона и ТБК-активных продуктов в крови. Установлено, что потребление кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев *Hippophae rhamnoides* L., на 45% снизило количество поврежденных клеток, на 50% – долю клеток с множественными разрывами хромосом и на 52% – число ахроматических пробелов по сравнению с животными контрольной группы (n=8). Потребление кекса с добавлением облепихового порошка повышало активность каталазы (на 52%) и супероксиддисмутазы (на 33%), концентрацию восстановленного глутатиона (на 26%) по сравнению с контролем.

Ключевые слова: кондитерское изделие, порошок из листьев *Hippophae rhamnoides* L., циклофосфан, антимуtagenное, антиоксидантное свойства

The aim of the work was to determine the possibility of using the powder from the leaves of Hippophae rhamnoides L. for enriching flour confectionery and to evaluate the antimutagenic and antioxidant activity of the product. The experiment was carried out on 24 white Wistar rats with initial body weight (b.w.) 180–200 g. The animals of the experimental group (n=8) received confection containing sea buckthorn powder at a rate of 20 mg per 100 g b.w. for 14 days on the background of a standard vivarium diet. The animals of the control and intact groups received confection containing no bioactive supplement at the same dose. Antimutagenic and antioxidant effects were estimated in a day after a single injection of cyclophosphamide at a dose of 20 mg/kg b.w. The number of chromosomal aberrations in bone marrow cells of white rats was counted and the activity of catalase, superoxide dismutase (SOD), the level of reduced glutathione and the concentration of TBA-active products in blood were evaluated. The intake of the confectionery containing the powdered H. rhamnoides leaves resulted in the 45% decrease of the number of damaged cells, 50% decrease of the proportion of cells with multiple chromosome breaks and 52% decrease of the number of achromatic gaps as compared to animals of the control group (n=8). The cake intake increased the activity of catalase (by 52%) and SOD (by 33%) and glutathione content (by 26%) in blood.

Keywords: confection, powder from the leaves of *Hippophae rhamnoides* L., cyclophosphamide, antimutagenic effect, antioxidant effect

В настоящее время в связи с развитием науки о питании, а также со стремлением населения поддерживать физическое и умственное здоровье потребление и производство функциональных пищевых продуктов становится все более востребованным. В состав пищевых продуктов вводятся специальные добавки, компоненты с высоким содержанием биологически активных веществ (БАВ), активизирующие функции отдельных систем организма, нормализующие метаболизм, восполняющие дефицит и снижающие риск развития заболеваний. Расширение ассортимента пищевых продуктов функционального назначения возможно за счет более широкого использования растительного сырья, содержащего ценные для функционирования организма человека БАВ [1, 2].

С этой точки зрения перспективным сырьем являются кора, листья и продукты комплексной переработки облепихи. Плоды облепихи в промышленных масштабах используются для производства облепихового масла, перерабатываются в соки, желе и другие консервированные продукты. Остальные части растения, а также продукты переработки плодов облепихи практически не применяются в производстве пищевых продуктов, несмотря на то что, по результатам исследований, они являются источником ценных БАВ. Известно, что листья,

кора и корни облепихи отличаются высоким содержанием флавоноидов, дубильных веществ, служат источником минеральных веществ [3].

Цели данной работы – определение возможности использования порошка из листьев *Hippophae rhamnoides* L. для обогащения мучного кондитерского изделия и оценка антимуtagenного и антиоксидантного действия данного продукта.

Материал и методы

Для оценки пищевой ценности кекса и порошка из листьев *Hippophae rhamnoides* L. использовали общепринятые методы анализа химического состава и содержания БАВ. Содержание белка определяли по ГОСТ 10846-91. После минерализации образца с серной кислотой нейтрализовали кислоту щелочью, осуществляли перегонку и титрование дистиллята. По количеству выделившегося аммиака вычисляли количество азота [4]. Массовую долю жира определяли по ГОСТ 31902-2012. Метод основан на экстракции жира эфиром с последующей отгонкой растворителя и взвешиванием жира [5]. Содержание нерастворимой в растворе соляной кислоты золы оценивали

по ГОСТ 5901-87 методом озоления с последующей обработкой золы с соляной кислотой и повторным озолением материала [6]. Массовую долю углеводов определяли феррицианидным методом по ГОСТ 5903-89 [7].

Для анализа содержания дубильных веществ использовали метод, основанный на окислении дубильных веществ раствором калия перманганата, а танинов – спектрофотометрический [8]. Содержание каротиноидов и хлорофиллов оценивали спектрофотометрически, путем измерения оптической плотности экстракта пигментов при длинах волн, соответствующих максимумам поглощения каротиноидов и хлорофиллов, с последующим расчетом концентрации пигментов [9]. Количество флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом в пересчете на рутин [10]. Содержание минеральных веществ анализировали методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с использованием прибора «PinAAcle 900T» («Perkin Elmer», США). Содержание элемента в пробе определяли с использованием установленной функциональной зависимости между аналитическим сигналом и концентрацией элемента в образце сравнения [11].

Рецептура кекса включала следующие компоненты: мука пшеничная хлебопекарная высшего сорта, сахар-песок, маргарин, яйцо, соль, ванилин, сода, сахарная пудра, порошок из листьев облепихи *Hippophae rhamnoides L.* в количестве 15% (вместо муки).

Экспериментальные исследования выполнены на белых крысах линии Вистар с исходной массой тела 180–200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики (GLP) и приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 193н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Перед началом экспериментов животных, отвечающих критериям включения, распределяли по группам с учетом пола, возраста, массы тела и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755), Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Животные были разделены на 3 группы. В каждую группу входило по 8 животных. Крысы опытной группы в течение 14 дней получали кондитерское изделие, содержащее 15% порошка из листьев облепихи, из расчета 20 мг на 100 г массы тела; животные интактной и контрольной групп – кондитерское изделие, не содержащее биологическую добавку, в эквивалентной дозе по аналогичной схеме. Циклофосфан в дозе 20 мг на 1 кг массы тела вводили однократно животным контрольной и опытной групп внутривентриально за 1 сут до декапитации (под эфирным наркозом). Животным интактной группы циклофосфан не вводили.

Антимутагенное влияние кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев облепихи, оценивали с использованием методов учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих

в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [12]. Учет проводили через 24 ч после введения циклофосфана, а за 2 ч до выведения из эксперимента животным вводили внутривентриально колхицин в дозе 2,5 мг на 1 кг массы тела. Костный мозг отбирали из бедренной кости. После гипотенизации клеток в термостате с помощью 0,5% раствора калия хлорида и фиксации смесью этанола и ледяной уксусной кислоты (3:1) готовили цитогенетические препараты. Aberrации хромосом анализировали путем визуального просмотра метафазных пластинок при увеличении микроскопа $\times 1000$. От каждой особи исследовали по 100 метафазных пластинок, удовлетворяющих необходимым требованиям. Повреждения хромосом учитывали согласно рекомендациям, изложенным в методических работах [12].

Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы в сыворотке крови [13], активности супероксиддисмутазы (СОД) [14] и по концентрации восстановленного глутатиона в крови [15]. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови [17].

Экспериментальный материал обрабатывали с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13. Результаты исследований представлены в виде средней величины (M) и ошибки среднего (m). Достоверность найденных отличий средних величин между группами оценивали с помощью непараметрического U -критерия Манна-Уитни (для независимых групп, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Для подтверждения целесообразности применения облепихового порошка из листьев *Hippophae rhamnoides L.* в производстве мучных кондитерских изделий была проведена выпечка и оценка потребительских достоинств кекса с добавкой облепихового порошка. На основе органолептической оценки и анализа физико-химических свойств изделия были обоснованы объемы ввода порошка из листьев облепихи в рецептуру кекса. Оценку проводили по органолептическим и физико-химическим показателям качества изделий.

Установлена целесообразность внесения добавки в пределах 15,0%. При этом происходят изменения пищевой ценности изделия, обогащение БАВ (табл. 1).

Цитогенетический анализ костного мозга белых крыс показал (табл. 2), что однократное внутривентриальное введение цитостатика достоверно увеличивало количество клеток с хромосомными aberrациями до $12,1 \pm 0,7\%$, тогда как уровень спонтанных aberrаций у интактных животных не отличался от данных литературы и составил в среднем 1,0% [12]. Среди структурных нарушений хромосом наблюдались одиночные и парные фраг-

менты, а также обмены. В контрольной группе количество ахроматических пробелов в клетках костного мозга увеличилось в 7,6 раза по сравнению с показателями животных интактной группы.

Скармливание животным кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев облепихи, способствовало снижению количества поврежденных клеток на 45%, доли клеток с множественными разрывами хромосом – на 50% по сравнению с показателями животных контрольной группы. Число ахроматических пробелов у животных опытной группы на 52% ниже такового у крыс контрольной группы.

Установлено, что однократная инъекция животным циклофосфана вызывает интенсификацию процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул, с последующим дисбалансом клеточного редокс-статуса (табл. 3). Так, в контрольной группе животных отмечалось угнетение антиоксидантной системы организма, выражающееся в снижении активности каталазы и СОД в 1,5 и 2,1 раза соответственно, а также в уменьшении

содержания восстановленного глутатиона на 40% по сравнению с показателями интактной группы. Следствием нарушения активности антиоксидантной системы стало повышение содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови в 31% по сравнению с таковым у интактных животных. Интенсификация процессов ПОЛ в контрольной группе животных, вероятно, связана с истощением глутатионовой системы организма, активацией микросомальных окислительных процессов, участвующих в метаболизме циклофосфана, угнетением процессов энергообеспечения клетки в результате прямого повреждения молекул энергетического обмена метаболитами цитостатика и, как следствие, нарушением процессов их биосинтеза [17].

Употребление животными кондитерского продукта, содержащего облепиховый порошок из листьев, на фоне однократного введения циклофосфана оказало защитное влияние на состояние эндогенной антиоксидантной системы, снижая содержание конечных продуктов ПОЛ и способствуя уменьшению выраженности

Таблица 1. Пищевая ценность кекса (в 100 г)

Показатель	Без добавки	С добавкой порошка из листьев облепихи
Белок, г	6,2	6,0
Жиры, г	13,6	13,5
Углеводы, г	34,4	33,2
Зола, г	13,8	13,9
Дубильные вещества, мг	–	1,6
Танины, мг	–	225,0
Каротиноиды, мг	–	1,3
Флавоноиды, мг	–	60,0
Хлорофилл, мг	–	3,6
Минеральные вещества, мг:		
Ca	40,4	363,0
Mg	10,8	77,2
Fe	1,0	7,5
Mn	0,2	3,0
Энергетическая ценность, ккал	284,8	298,3

Примечание. Приведены средние из трех определений.

Таблица 2. Влияние кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев облепихи, на количество хромосомных aberrаций в клетках костного мозга белых крыс при действии циклофосфана

Показатель	Группа животных		
	интактная (H ₂ O)	контрольная (ЦФ + КИ)	опытная (ЦФ + КИ _{ло})
Число метафаз	600	600	600
Количество aberrаций, %			
Одиночные фрагменты	0,50	12,17	6,83
Парные фрагменты	0,17	2,83	1,83
Обмены	0	0,67	0,50
Клетки с множественными aberrациями	0	0,67	0,33
Пробелы, %	0,33	2,5	1,2
Доля поврежденных клеток, %	1,0±0,2	12,1±0,7*	6,7±0,7*.#

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – различия значимы ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными животных интактной группы; # – различия значимы ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными животных контрольной группы; ЦФ – циклофосфан; КИ_{ло} – кондитерское изделие, содержащее порошок из листьев облепихи; КИ – кондитерское изделие без добавок.

Таблица 3. Влияние кондитерского изделия, содержащего порошок из листьев облепихи, на состояние антиоксидантной системы организма при действии циклофосфана

Показатель	Группа животных		
	интактная (H ₂ O)	контрольная (ЦФ + КИ)	опытная (ЦФ + КИ _{ло})
Каталаза, мкат/л	17,9±0,6	12,1±0,8*	18,4±1,3 [#]
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	2,5±0,1	1,2±0,1*	1,6±0,1*. [#]
Восстановленный глутатион, мкмоль/л	1248,5±76,9	743,3±21,0*	936,4±21,5*. [#]
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	4,9±0,2	6,4±0,3*	5,9±0,4

окислительного стресса. В опытной группе у животных статистически значимо повышались активность каталазы и СОД, а также уровень восстановленного глутатиона соответственно на 52, 33 и 26% по сравнению с контролем (табл. 3). На фоне употребления исследуемого кондитерского изделия у животных отмечена тенденция к снижению уровня ТБК-активных продуктов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что кекс с добавкой порошка из листьев

облепихи *Hippophae rhamnoides L.* обладает антиму-тагенными и антиоксидантными свойствами. Под его влиянием восстанавливается редокс-статус организма и ограничивается развитие более глубоких повреждений клеточных структур, индуцированных реакционно-способными продуктами метаболизма циклофосфана, что обусловлено содержанием в нем широкого спектра БАВ, в том числе флавоноидов и каротиноидов, оказывающих выраженное антиоксидантное действие [18, 19].

Сведения об авторах

Цыбикова Галина Цыреновна – доктор технических наук, профессор кафедры технологии продуктов из растительного сырья ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)
E-mail: thhp@esstu.ru

Разуваева Янина Геннадьевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ)
E-mail: tatur75@mail.ru

Торопова Анюта Алексеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ)
E-mail: anyuta-tor@mail.ru

Николаев Сергей Матвеевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ), профессор кафедры клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
E-mail: smnikolaev@mail.ru

Литература

- Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А. и др. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 4. С. 46–60.
- Бакиров А.Б., Бадамшина Г.Г., Тимашева Г.В. и др. Применение антиоксидантного напитка у здоровых лиц, работающих в условиях химической нагрузки // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 4. С. 82–86.
- Цыбикова Д.Ц. Биологически активные вещества облепихи крушиновидной и перспективы их использования в медицине и пищевых отраслях. Улан-Удэ : Изд-во ВСГТУ, 2007. 280 с.
- ГОСТ 10846-91. Зерно и продукты его переработки. Метод определения белка.
- ГОСТ 31902-2012. Изделия кондитерские. Методы определения массовой доли жира.
- ГОСТ 5901-87. Изделия кондитерские. Методы определения массовой доли золы и металломагнитной примеси.
- ГОСТ 5903-89. Изделия кондитерские. Методы определения сахара.
- Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. Химический анализ лекарственных растений. М. : Высшая школа, 1983. 176 с.
- Методы биохимического исследования растений / под ред. Ермакова А.И. Л. : Агропромиздат, 1987. 428 с.
- Государственная фармакопея СССР. XI изд. М.: Медицина, 1990. 350 с.
- Ринькис Г.Я., Римакс Х.К., Кушницкая Т.А. Методы анализа почв и растений. Рига, 1987. 95 с.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятына и др. М. : Гриф и К, 2012. 944 с.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
- Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных

- с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 48–50.
15. Akerboom T.P.M., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples // *Methods Enzymol.* 1981. Vol. 77. P. 373–382.
 16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии.* М., 1977. С. 67–69.
 17. Кашуро В.А., Глушков С.И., Минаева Л.В., Новикова Т.М. Фармакологическая коррекция цитофлавином циклофосфан-индуцированного токсического поражения тканей печени и почек в эксперименте // *Антибиотики и химиотер.* 2010. № 9. С. 29–32.
 18. Дадали В.А., Тутельян В.А., Дадали Ю.В., Кравченко Л.В. Каротиноиды. Биодоступность, биотрансформация, антиоксидантные свойства // *Вопр. питания.* 2010. № 2. С. 4–18.
 19. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. флаваноны: пищевые источники, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотиков // *Вопр. питания.* 2011. № 5. С. 4–7.

References

1. Tutelyan V.A., Kiseleva T.L., Kochetkova A.A., et al. Promising sources of phytonutrients for specialized food products with modified carbohydrate profile: the experience of traditional medicine. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (4): 46–60. (in Russian)
2. Bakirov A.B., Badamshina G.G., Timasheva G.V., et al. The use of antioxidant drink in healthy individuals, working in conditions of chemical load. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (4): 82–6. (in Russian)
3. Tsybikova D.Ts. Biologically active substances of Hippophae rhamnoides and the prospects for their use in medicine and food industries. Ulan-Ude: Izd-vo VSGTU, 2007: 280. (in Russian)
4. GOST 10846-91. Grain and its products. Method for determination of protein. (in Russian)
5. GOST 31902-2012. Confectionery. Methods for determination of fat. (in Russian)
6. GOST 5901-87. Confectionery. Methods for determination of ash and metallomagnetic impurities. (in Russian)
7. GOST 5903-89. Confectionery. Methods for determination of sugar. (in Russian)
8. Grinkevich N.I., Safronich L.N. Chemical analysis of medicinal plants. Moscow: Visshaya Shkola, 1983: 176 p. (in Russian)
9. Ermakova A.I. (ed.). Methods of biochemical studies of plant. Leningrad: Agropromizdat, 1987: 428 p. (in Russian)
10. The State Pharmacopoeia of the USSR. XI ed. Moscow: Meditsina, 1990: 350 p. (in Russian)
11. Rin'kis G.Ya., Rimaks Kh.K., Kushnitskaya T.A. Methods of soil and plant analysis methods. Riga, 1987: 95 p. (in Russian)
12. Mironova A.N., Bunyatyan N.D., et al. (ed.). Manual on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Grif i K, 2012: 944. (in Russian)
13. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., et al. The method for determining the activity of catalase. *Laboratornoe delo [Laboratory Work]*. 1988; (1): 16–9. (in Russian)
14. Makarenko E.V. A comprehensive definition of the activity of superoxide dismutase and glutathione reductase in red blood cells in patients with chronic liver disease. *Laboratornoe delo [Laboratory Work]*. 1988; (11): 48–50. (in Russian)
15. Akerboom T.P.M., Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol.* 1981; 77: 373–82.
16. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Method for determination of malondialdehyde via thiobarbituric acid. In: *Modern Methods in Biochemistry.* Moscow, 1977: 67–9. (in Russian)
17. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Minaeva L.V., Novikova T.M. Pharmacological correction cytoflavin cyclophosphamide-induced liver toxicity and kidney tissues in experiment. *Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy]*. 2010; 9: 29–32. (in Russian)
18. Dadali V.A., Tutelyan V.A., Dadali Yu.V., Kravchenko L.V. Carotenoids. Bioavailability, biotransformation, antioxidant properties. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2010; 79 (2): 4–18. (in Russian)
19. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biological active substances of plant origin. Flavanones: dietary sources, bioavailability, the influence on xenobiotic metabolizing enzymes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; 80 (5): 4–7. (in Russian)

Для корреспонденции

Литвин Федор Борисович – доктор биологических наук, профессор кафедры биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» Минспорта России
 Адрес: 214018, г. Смоленск, проспект Гагарина, д. 23
 Телефон: (4812) 62-89-59, 62-89-32
 E-mail: bf-litvin@yandex.ru

Литвин Ф.Б.¹, Брук Т.М.¹, Клочкова С.В.², Калоша А.И.³, Никитюк Д.Б.⁴

Использование специализированного пищевого продукта на основе ферментированной молочной сыворотки для повышения адаптационного потенциала спортсменов (лыжников-гонщиков)

The use of a specialized food product based on fermented milk whey to enhance the adaptive potential of athletes (skiers-riders)

Litvin F.B.¹, Bruk T.M.¹, Klochkova S.V.², Kalosha A.I.³, Nikityuk D.B.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» Минспорта России

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. акад. И.Г. Петровского»

⁴ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

¹ Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ Bryansk State University named after academician I.G. Petrovsky

⁴ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

*Использование специализированных пищевых продуктов в питании спортсменов – один из важнейших факторов расширения функционального потенциала организма спортсменов, обеспечения его адаптационной устойчивости к физическим нагрузкам, что определяет высокую физическую работоспособность и продлевает спортивное долголетие спортсменов. В исследовании приняли участие 30 лыжников-гонщиков (средний возраст – 19,5±1,8 года). 12 спортсменов основной группы на протяжении 21 дня принимали специализированный пищевой продукт (из расчета 0,5–1,5 г на 1 кг массы тела) на основе ферментированной молочной сыворотки, содержащий аминокислоты, витамины, микро- и макроэлементы, живую культуру молочнокислых бактерий: *L. lactis*, *L. thermophilus*, *L. bulgaricus* ($1,2 \times 10^8$ КОЕ/см³), за 30 мин до тренировки и через 30 мин после нее. Контрольную группу составили 18 лыжников, принимавших плацебо (раствор*

Для цитирования: Литвин Ф.Б., Брук Т.М., Клочкова С.В., Калоша А.И., Никитюк Д.Б. Использование специализированного пищевого продукта на основе ферментированной молочной сыворотки для повышения адаптационного потенциала спортсменов (лыжников-гонщиков) // *Вопр. питания*. 2017. Т. 86. № 6. С. 98–108. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10012.

Статья поступила в редакцию 14.09.2017. **Принята в печать** 17.12.2017.

For citation: Litvin F.B., Bruk T.M., Klochkova S.V., Kalosha A.I., Nikityuk D.B. The use of a specialized food product based on fermented milk whey to enhance the adaptive potential of athletes (skiers-riders). *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (6): 98–108. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10012. (in Russian)

Received 14.09.2017. **Accepted for publication** 17.12.2017.

пищевого крахмала аналогичной консистенции). После курсового приема продуктов у лыжников статистически значимо ($p < 0,05$) выросло содержание гемоглобина на 6%, лейкоцитов на 10% за счет увеличения числа гранулоцитов на 32%, а также сегментоядерных нейтрофилов на 16%, выявлена тенденция к росту численности эритроцитов на 7% при значимом снижении содержания лимфоцитов на 19%. Если показатель скорости оседания эритроцитов у лыжников группы сравнения увеличился на 41% ($p < 0,05$), то у спортсменов основной группы снизился на 16% ($p > 0,05$). После применения пищевого продукта методом лазерной доплеровской флоуметрии установлены тенденция к повышению перфузии крови на 15%, статистически значимое повышение флукса на 53%, в основе которого лежит улучшение работы внутренних механизмов регуляции микроциркуляции. По данным математического анализа сердечного ритма, снизилась централизация управления на фоне повышения активности автономного механизма управления работой сердца. Выявленные функциональные изменения обеспечили повышение абсолютной (на 31%, $p < 0,05$) и относительной (на 33%, $p < 0,05$) физической работоспособности и аэробной выносливости лыжников-гонщиков, способствовали улучшению кратковременной памяти. Сделан вывод о целесообразности использования специализированного пищевого продукта для повышения адаптационного потенциала организма спортсменов при воздействии систематических физических нагрузок.

Ключевые слова: спортсмены, физическая нагрузка, физическая работоспособность, форменные элементы крови, система микроциркуляции, вегетативная регуляция сердечного ритма, кратковременная память

*Specialized sports nutrition is one of the most important factors in the extension of the functional potential of athletes, providing adaptive resistance to physical stress, which determines the high physical performance and prolongs athletic longevity of the athletes. The study involved 30 skiers-racers (the average age of 19.5 ± 1.8 years). 12 skiers of the main group within 21 days consumed a specialized food product, obtained on the basis of fermented milk whey containing amino acids, several vitamins, minerals and trace elements, live culture of lactic acid bacteria: *L. lactis*, *L. thermophilus*, *L. bulgaricus* (1.2×10^8 CFU/cm³). The control group consisted of 18 skiers, those taking the placebo (food starch of the same consistency). After a course of product intake, blood level of hemoglobin increased by 6%, of leukocytes – by 10% due to an increase in the number of granulocytes by 32%, and segmented neutrophils by 16% ($p < 0.05$), there was a tendency to increase the number of red blood cells by 7% with a significant decrease in lymphocyte count by 19%. Erythrocyte sedimentation rate in blood of the skiers from the comparison group increased by 41% ($p < 0.05$), while in the athletes of the main group it decreased by 16% ($p > 0.05$). After product intake it has been established by the method of laser Doppler flowmetry that there was a tendency to increase blood perfusion by 15%, a statistically reliable increase in the flux by 53%, which is based on the improvement of the internal mechanisms of microcirculation regulation. According to the mathematical analysis of cardiac rhythm, centralization of regulation decreased while the activity of an autonomous mechanism for controlling the work of the heart increased. The revealed functional changes ensured an increase of absolute (by 31%, $p < 0.05$) and relative (by 33%, $p < 0.05$) physical performance and aerobic endurance of skiers, contributed to the improvement of short-term memory. The conclusion is made about the expediency of the intake of the specialized food product to enhance the adaptive capacity of athletes under the influence of systematic physical loads.*

Keywords: athletes, physical activity, physical performance, blood cells, microcirculation system, vegetative regulation of heart rhythm, short-term memory

В современном спорте не всегда удается успешно противостоять тем объемам физической нагрузки, с которыми сталкивается атлет в тренировочном процессе и соревновательной деятельности. Все чаще при исчерпании адаптационных возможностей в ответ на физические нагрузки развиваются дизадаптационные морфофункциональные перестройки. Изменяется компонентный состав тела с потерей мышечной массы,

возникает хроническая гипоксия тканей, накапливаются токсичные продукты метаболизма, что приводит к снижению работоспособности, развитию переутомления, перетренированности и перенапряжения. На сегодняшний день после громких антидопинговых скандалов в отечественном спорте вопросы недопинговой фармакологической подготовки спортсменов становятся как никогда актуальными. Обеспечение сборных команд

биологически активными добавками (БАД) к пище, стимуляторами и адаптогенами природного происхождения является неотъемлемой частью тренировочного процесса [1, 2]. По данным литературы, адекватное использование специализированных пищевых продуктов с высокой биологической ценностью и БАД к пище с содержанием адекватного количества энергетических субстратов, витаминов, минеральных веществ позволяет спортсменам быстро восполнить запасы энергии и ускорить процессы восстановления организма после перенесенных физических нагрузок [3–6]. Показано, что потребности в пищевых веществах зависят от вида спорта, размеров и состава тела, пола, возраста, индивидуальных характеристик, условий окружающей среды, длительности и интенсивности физических нагрузок и индивидуальной генетической изменчивости [3, 7, 8]. Приоритетной областью применения биокорректоров растительного и животного происхождения является детский, подростковый и юношеский спорт с его специфическими воздействиями физических нагрузок на растущий организм. Применение пищевого продукта, содержащего легкоусвояемые аминокислоты, пептиды, витамины и другие вещества, обеспечит поступление дополнительных объемов энергетических и пластических ресурсов, что позволит снизить частоту возникновения преморбидных состояний, заболеваний, провоцируемых физическими нагрузками [9, 10], и продлить спортивное долголетие. Взятый курс на ужесточение борьбы с допинговыми препаратами активизирует научные изыскания по выявлению и включению в питание спортсменов новых специализированных пищевых продуктов [2, 11, 12]. Так, при использовании апифитокомплекса показаны рост физической работоспособности, потребления кислорода, времени достижения порога анаэробного обмена (ПАНО), мышечной массы, положительные изменения в показателях общего и биохимического анализа крови у биатлонистов, пловцов, дзюдоистов и боксеров [12]. В работе А.Т. Быкова и соавт. [13] изложены результаты успешного применения молочной ферментированной сыворотки по коррекции компонентного состава тела, оптимизации вегетативного баланса механизмов регуляции сердечного ритма, стимулированию обменных процессов в системе микроциркуляции, повышению физической подготовленности штангистов юношеского возраста.

Цель работы – медико-биологическое обоснование и оценка эффективности применения специализированного пищевого продукта для спортсменов на основе ферментированной молочной сыворотки для повышения адаптационных возможностей у лыжников-гонщиков.

Материал и методы

Исследование проводили в группе лыжников-гонщиков в возрасте 17–22 лет на соревновательном этапе годичного тренировочного цикла. Под наблюдением находились юноши основной и контрольной групп чис-

ленностью соответственно 12 и 18 человек. Спортсмены основной группы на протяжении 21 дня употребляли специализированный пищевой продукт для питания спортсменов «MDX» (ООО «ПРОБИО», РФ). Схема применения следующая: в 1–5-й дни прием из расчета 0,5 г на 1 кг массы тела; после приема 2-дневный перерыв; с 8-го по 12-й дни доза 1 г/кг; 2-й перерыв 2 дня; с 15-го по 19-й дни доза 1,5 г/кг; 3-й перерыв 2 дня; с 22-го по 26-й дни доза 1,5 г на 1 кг массы тела. Спортсмены контрольной группы по такой же схеме принимали в эквивалентной дозе плацебо (раствор пищевого крахмала аналогичной консистенции). Тестируемый продукт, полученный способом микробиологической переработки молочных сывороток (подсырной, творожной, казеиновой) с использованием промышленных культур молочнокислых микроорганизмов и последующим низкотемпературным сгущением, содержит гидролизованный белок молочной сыворотки, олигопептиды и свободные аминокислоты, глюкозу (3,5 г/100 г), галактозу (3,56 г/100 г), молочную кислоту (457 мг/100 г), нуклеиновые кислоты, витамины (в мг/100 г): С (42,9), Е (0,19), В₁ (0,155), В₂ (0,97), В₆ (0,19), РР (9,4), β-каротин (3,8), фолиевую кислоту (0,63), эндосомальные ферменты молочнокислых бактерий; микроэлементы (в мг/100 г): Cu (0,697), Zn (12,9), Mn (0,139), Fe (0,710) и макроэлементы (в мг/100 г): К (1310), Na (2104), Ca (210), Mg (230), P (190). Продукт содержит живую культуру молочнокислых бактерий: *L. lactis*, *L. thermophilus*, *L. bulgaricus* ($1,2 \times 10^8$ КОЕ/см³). Пищевая ценность 100 г продукта: белок – 4,8 г, углеводы – 16,0 г, липиды – 1,2 г. Энергетическая ценность 100 г – 123,6 ккал.

Суточную дозу пищевого продукта делили на 2 равные части и принимали дополнительно к базовому рациону за 30 мин до тренировки и спустя 30 мин после нее. Фактическое питание спортсменов обеих групп было примерно одинаковым, поскольку юноши находились на 30-дневных учебно-тренировочных сборах. На сборах питание регламентировано по набору блюд с учетом выделяемых финансовых средств. Питание 3-разовое: утром, днем и вечером в студенческой столовой академии.

В крови определяли количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу (процентное отношение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, гранулоцитов и эозинофилов), объем эритроцита, процентное содержание гемоглобина в эритроците. Анализ образцов крови выполняли в клинической лаборатории физкультурного диспансера.

Систему микроциркуляции исследовали с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-М» («ЛАЗМА», РФ) с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и лазерной флюоресцентной диагностики (ЛФД). Метод ЛДФ позволяет оценить интенсивность микрогемоциркуляции в перфузионных единицах (п.е.) по параметру микроциркуляции (ПМ),

уровень колеблемости эритроцитов (флак) по величине среднего квадратического отклонения (СКО), амплитуды эндотелий-зависимых (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), респираторных (Ад) и пульсовых (Ас) колебаний. Методом ОТО оценивали показатель сатурации кислорода в системе микрогемодиализации по величине SO_2 , величину удельного потребления кислорода тканями на единицу объема циркулирующей крови (U). Метод ЛФД основан на регистрации спектра вторичного излучения ткани при ее зондировании лазерным излучением на длине волны, соответствующей длине волны максимального поглощения излучения определенным ферментом. В нашем исследовании изучали спектры флюоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленной формы флавинадениндинуклеотида (ФАД). Для оценки утилизации кислорода использовали флюоресцентный показатель потребления кислорода, рассчитанный по соотношению коферментов, участвующих в дыхательной цепи, который обратно пропорционален редокс-отношению: $ФПК = A_{НАДН}/A_{ФАД}$. Расчет всех показателей проводили с помощью специального пакета программ (версия 2.0.0.423, НПП «ЛАЗМА», РФ). Продолжительность записи ЛДФ-граммы на ладонной поверхности IV пальца кисти правой руки составляла 5 мин.

Для оценки состояния регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы применяли вариационную пульсометрию по методике Р.М. Баевского. Сердечный ритм регистрировали с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард 2.51» («Рамена», РФ). Записывали сердечный ритм в течение 5 мин в покое до начала приема продукта и через 21 день после завершения курсового приема. Состояние механизмов регуляции оценивали по временным (Mx–Mn, RMSSD, pNN50%, AMo, SI, IC) и спектральным (TP, HF, LF, VLF, VLF/HF) характеристикам variability сердечного ритма (BCP). С помощью таких показателей, как разброс кардиоинтервалов (Mx–Mn), квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD), число пар кардиоинтервалов с разностью >50 мс в процентах к общему числу кардиоинтервалов в массиве (pNN50%) и мощность спектра высокочастотного компонента BCP (HF), оценивали активность парасимпатического звена регуляции. Показатели амплитуды моды (AMo), мощности спектра низкочастотного (LF) и очень низкочастотного компонента BCP (VLF) позволяли оценить уровень активности симпатического звена регуляции. Преобладание активности центрального контура над автономным оценивали по показателям индекса централизации (IC), относительной активности надсегментарных отделов (VLF/HF), стресс-индекса (SI). Величина TP (суммарная мощность спектра BCP) отражает суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем. Аэробные возможности и физическую работоспособность изучали с помощью велоэргометрического комплекса «Schiller ERG 500/900 S» («Schiller AG», Швейцария). Определяли показатели абсолютной PWC_{170}

и относительной физической работоспособности, относительной величины максимального потребления кислорода, абсолютный показатель максимальной нагрузки. Проводили педагогическое тестирование физического качества выносливости.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием пакета прикладных программ SPSS 13.0 для Windows. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние на клеточный состав крови

У лыжников основной группы выявлена положительная динамика показателей крови, что в совокупности с улучшением кровоснабжения через систему микроциркуляции и ростом диффузии кислорода из капилляров в ткани обеспечивает рост показателей физической работоспособности, увеличение времени работы до полного утомления. Известно [14], что положительная динамика по транспорту кислорода вносит весомый вклад в ускорение восстановительных процессов; при наличии соответствующих субстратов раннее восстановление начинается во время самой физической нагрузки. У лыжников основной группы после 3-недельного приема пищевого продукта изменилась морфологическая картина крови (табл. 1). После приема продукта статистически значимо выросло содержание гемоглобина на 6%. Выявлена тенденция к росту численности эритроцитов на 7%, что, предположительно, свидетельствует о появлении молодых эритроцитов [15–17].

Полученные данные по снижению на 8% уровня гемоглобина под влиянием физической нагрузки у лыжников контрольной группы близки к результатам, полученным рядом авторов [18–20] в условиях соревновательных физических нагрузок. Спортивная специализация, формируя определенный лейкоцитарный профиль спортсменов, оказывает влияние на иммунную систему. Одним из доступных критериев определения состояния иммунной системы у спортсменов являются показатели лейкограммы [21, 22]. Обращает на себя внимание установленный нами факт значимого увеличения общего количества лейкоцитов на 10% в основной группе и на 4% в контрольной (не достигающего уровня статистической значимости), что согласуется с результатами других авторов [23]. У лыжников основной группы при повышении общей концентрации лейкоцитов крови выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение содержания лимфоцитов на 19% и повышение содержания сегментоядерных нейтрофилов на 16%. У спортсменов контрольной группы изменение этих показателей оказалось незначительным, что отмечают ряд авторов [21–23]. Рост лейкоцитов произошел прежде всего за счет уве-

Таблица 1. Динамика показателей клеточного состава крови у лыжников в мезоцикле тренировочного процесса ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до применения продукта	после применения продукта	до применения плацебо	после применения плацебо
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,84 \pm 0,16	5,20 \pm 0,24	4,81 \pm 0,19	4,72 \pm 0,20
Средний объем эритроцита, fL	90,5 \pm 3,7	91,5 \pm 3,5	88,5 \pm 3,5	85,1 \pm 3,4
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, %	34,62 \pm 1,61	34,12 \pm 2,03	33,81 \pm 1,64	34,46 \pm 1,52
Гемоглобин, г/л	155 \pm 2	164 \pm 4*	156 \pm 2	145 \pm 2*
Гематокрит, %	44,7 \pm 2,0	47,4 \pm 2,5	45,1 \pm 2,4	42,9 \pm 2,3
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,58 \pm 0,11	6,16 \pm 0,15*	5,97 \pm 0,19	6,20 \pm 0,18
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	183 \pm 5,21	191 \pm 6,07	192 \pm 7,62	235 \pm 9,80*
Лимфоциты, %	55,26 \pm 3,63	46,34 \pm 2,22*	54,20 \pm 5,47	51,18 \pm 5,13
Гранулоциты, %	37,28 \pm 1,06	49,26 \pm 1,83*	35,46 \pm 1,27	50,29 \pm 2,10*
Палочкоядерные, %	2,20 \pm 0,06	2,04 \pm 0,04	1,26 \pm 0,05	1,28 \pm 0,05
Сегментоядерные, %	38,25 \pm 1,69	44,48 \pm 2,15*	40,22 \pm 1,88	42,98 \pm 2,24
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	4,06 \pm 0,28	3,49 \pm 0,33	3,41 \pm 0,29	4,82 \pm 0,41*

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходным показателем.

Таблица 2. Динамика показателей микроциркуляции у лыжников контрольной и основной групп ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	до применения плацебо	после применения плацебо	до приема продукта	после приема продукта
Параметр микроциркуляции, п.е.	9,55 \pm 0,84	9,52 \pm 0,76	10,61 \pm 0,91	12,23 \pm 1,27
Среднее квадратическое отклонение, п.е.	1,98 \pm 0,18	2,12 \pm 0,24	1,71 \pm 0,17	2,61 \pm 0,39*
Эндотелий-зависимый компонент тонуса, п.е.	11,09 \pm 1,28	13,67 \pm 1,44	14,68 \pm 1,50	20,82 \pm 2,93*
Нейрогенный компонент тонуса, п.е.	13,45 \pm 1,56	16,24 \pm 1,93	15,25 \pm 2,00	15,73 \pm 1,61
Миогенный компонент тонуса, п.е.	12,49 \pm 1,12	13,02 \pm 1,23	11,91 \pm 1,04	11,70 \pm 0,95
Максимальная амплитуда колебаний кровотока в диапазоне дыхательных экскурсий, п.е.	5,46 \pm 0,05	7,40 \pm 0,07*	5,98 \pm 0,06	3,59 \pm 0,02*
Максимальная амплитуда колебаний кровотока в диапазоне кардиоритма, п.е.	8,03 \pm 0,79	13,41 \pm 1,40*	7,01 \pm 0,63	10,27 \pm 1,06*
НАДН, усл. ед.	2,87 \pm 0,02	1,90 \pm 0,01*	3,16 \pm 0,04	3,87 \pm 0,05*
ФАД, усл. ед.	0,89 \pm 0,01	0,89 \pm 0,02	0,93 \pm 0,01	1,01 \pm 0,01*
ФАД/НАДН	0,39 \pm 0,04	0,53 \pm 0,06*	0,30 \pm 0,03	0,28 \pm 0,02

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

личения числа гранулоцитов. При этом у лыжников основной группы количество гранулоцитов статистически значимо ($p < 0,05$) увеличилось на 32%, у спортсменов контрольной группы – на 42%. Особое внимание привлекают различия по содержанию палочко- и сегментоядерных нейтрофилов у лиц основной и контрольной групп. При общей тенденции к росту сегментоядерных нейтрофилов у спортсменов основной группы увеличение их количества в 2,3 раза выше по сравнению с таковым у лиц контрольной группы. За время исследования концентрация лимфоцитов однонаправленно снизилась на 6% в контрольной группе и на 19% в основной ($p < 0,05$). Показатель СОЭ у лыжников контрольной группы увеличился на 41% ($p < 0,05$), а в основной группе снизился на 16% ($p > 0,05$). К концу исследования разными темпами повышалось количество тромбоцитов, при этом у лиц контрольной группы увеличение было в 5,5 раза (на 22%, $p < 0,05$) выше по сравнению с таковым у обследованных основной группы. Полученные в работе результаты указывают на наличие тесной взаимосвязи между морфо-

логическими характеристиками клеточных элементов крови и их функциональной активностью. На единство структуры и функции эритроцитов в своей работе указывали и другие авторы [15].

Таким образом, в результате курсового приема специализированного пищевого продукта на основе ферментированной молочной сыворотки изменилась морфологическая картина крови: усилился эритропоэз, опосредованно повысились защитные силы организма (активизировались отдельные факторы иммунной системы), что влечет за собой снижение количества лимфоцитов, снизилась СОЭ.

Влияние на систему микроциркуляции

Адаптивная перестройка в системе крови взаимосвязана с обменом веществ и энергии в системе микроциркуляции. У лыжников основной группы после приема специализированного пищевого продукта повысились интенсивность микрокровотока и показатель флакса ($p < 0,05$) (табл. 2). В ряде работ [23–26] авторами уста-

новлена прямая зависимость между уровнем флакса и скоростью диссоциации оксигемоглобина с последующей диффузией кислорода в ткани. У спортсменов контрольной группы за время исследования показатели перфузии и флакса практически не изменились.

Изучение колебательных процессов с использованием вейвлет-анализа показало, что усиление перфузии и флакса обеспечивают местные активные механизмы регуляции с участием эндотелиоцитов (эндотелиальный компонент тонуса), миоцитов стенки артериол, иннервируемых симпатическими нервами-вазоконстрикторами (нейрогенный тонус), и прекапиллярных сфинктеров (миогенный тонус). Уровень тонуса определяется амплитудой колебаний в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах соответственно. У лыжников основной группы повысился объем перфузии крови за счет вазодилатации микрососудов, обусловленной снижением на 42% ($p < 0,05$) эндотелиального тонуса, тогда как у лыжников контрольной группы тонус снизился на 23% ($p > 0,05$). При этом время нейрогенного и миогенного тонуса значительно не изменилось. Доминирование эндотелий-зависимого механизма после курсового приема продукта обусловлено, по всей видимости, высоким содержанием в нем аминокислоты аргинина (4040 мг/100 г, что составляет 67% от адекватного суточного потребления для взрослого человека). В условиях повышенного запроса на кислород при аэробных физических нагрузках из аргинина синтезируется мощный вазодилататор сосудов – оксид азота, который увеличивает пропускную способность микроциркуляторного русла. По данным ЛДФ и ЛФД, у лыжников основной группы статистически значительно повысился показатель перфузии и увеличилось потребление кислорода с последующим участием в окислительно-восстановительных реакциях. На уровне капилляров нейрогенный и миогенный механизмы не работают, поэтому их активность проявляется на уровне артериол и венул при низкой активности эндотелиального фактора, что и наблюдалось у лыжников контрольной группы. Вазодилатацию артериолярного звена обеспечивают нейрогенный и миогенный механизмы. Из пассивных механизмов регуляции отметим снижение на 67% ($p < 0,05$) амплитуды респираторных колебаний у лыжников основной группы при его росте на 36% в контрольной. Известно, что вклад респираторных колебаний повышается при затруднении оттока крови из веноулярного звена микроциркуляторного русла [21, 24, 25]. Следовательно, применение пищевого продукта улучшало отток крови из венул и предупреждало развитие застойных явлений. Вклад пульсовых колебаний в циркуляцию крови по артериолам у спортсменов обеих групп повысился (на 47% в основной группе и на 67% в контрольной).

Успешность любой деятельности, в том числе выполнение тренировочных нагрузок, определяется достаточностью поступления в организм кислорода и его дальнейшим участием в окислительно-восстановительных реакциях, с конечным результатом образования энергии в форме аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Образующиеся молекулы АТФ сразу же распадаются с образованием АДФ. Увеличение концентрации АДФ немедленно приводит к ускорению дыхания и фосфорилирования. Окисление субстратов и фосфорилирование АДФ в митохондриях прочно сопряжены. Если АТФ не используется и ее концентрация в клетках возрастает, прекращается поток электронов к кислороду. С другой стороны, расход АТФ и превращение ее в АДФ увеличивает окисление субстратов и поглощение кислорода [27]. Начальным звеном окисления энергетического субстрата выступает окисленный кофермент НАД⁺, который восстанавливается до НАДН. В этих условиях чрезвычайно важно проследить динамику изменения содержания кофермента НАДН. Расчеты показали, что у лыжников основной группы за время приема продукта уровень НАДН увеличился на 22%, тогда как у лиц контрольной группы он снизился на 51%. Это означает, что в состоянии относительного покоя у спортсменов контрольной группы сохранялся повышенный уровень обменных процессов с затратой энергии. В отличие от них у лыжников основной группы во время оперативного покоя расходы энергии минимизировались, что при физической нагрузке позволяет расширить адаптационный потенциал и повысить функциональный резерв организма. Другим участником окислительно-восстановительных реакций является окисленная форма флавопротеинов (ФАД), а соотношение ФАД/НАДН отражает уровень активности митохондрий [28]. По данным автора, переход митохондрий клетки из покоя в активное состояние сопровождается увеличением концентрации окисленных форм НАД, флавопротеинов, цитохромов v , c , a и a_3 и соответствующим уменьшением концентрации их восстановленных форм. Отсюда, если соотношение ФАД/НАДН увеличивается, то состояние митохондрии расценивается как активное. По нашим данным, у лыжников контрольной группы величина ФАД/НАДН за время исследования статистически надежно повысилась на 36% ($p < 0,05$), а у лыжников основной группы за то же время показатель имел тенденцию к снижению на 7%. Из полученных результатов следует, что использование специализированного пищевого продукта на основе ферментированной молочной сыворотки в мезоцикле тренировочного процесса обеспечивает экономичность расходования энергии в форме АТФ, тем самым повышая резервные возможности во время тренировочной или соревновательной деятельности. На наш взгляд, ускоренное построгогрузочное восстановление растроченного энергетического и пластического материала обеспечивают свободные аминокислоты, содержащиеся в продукте. Так, глицин, серин, цистеин, аланин и аспарат метаболизируются в пируват, который затем окисляется пируватдегидрогеназой до ацетил-коэнзима А. В дальнейшем он вступает в реакции цикла Кребса. Лизин и триптофан метаболизируются до кетoadилата и далее в митохондриальном матриксе последовательно окисляются до глутарил-коэнзима А и ацетил-коэнзима А. Метионин и треонин в цитозоле мышечных клеток метаболизируются до кетобутирата,

проникающего через митохондриальные мембраны, и далее через стадию пропионил-коэнзима А переходят в сукцинил-коэнзим А – прямой субстрат цикла Кребса. Наиболее быстро в энергетический обмен вступают аминокислоты с разветвленной цепью: валин, лейцин, изолейцин [29].

Влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма

Выявлены тесные взаимоотношения между реологическими характеристиками и вегетативной регуляцией сердечного ритма. Так, в работе [15] показано, что увеличение объема крови сопровождается снижением активности симпатической системы и усилением парасимпатического влияния со стороны вегетативной нервной системы. В нашей работе обнаружена устойчивая взаимосвязь между количеством эритроцитов и их объемом, с одной стороны, и показателями активности механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма, с другой. Чем выше общее содержание эритроцитов, тем значимее активность парасимпатического звена. Такая закономерность прослеживается у 81% обследованных, тогда как для 76% лыжников с высокой активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы характерны минимальные показатели концентрации эритроцитов и их объема. По данным ВСР, у лыжников основной группы усиливается управление сердечным ритмом со стороны парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Известно, что парасимпатический отдел вегетативной нервной системы активизирует трофотропные процессы и обеспечивает экономичное расходование энергетических и пластических запасов в организме спортсменов. В этом плане особый интерес вызывают исследования [30], в которых показано, что усиление влияния парасимпатического и автономного контуров регуляции ритма сердца находится в прямой корреляционной связи с показателем максимального потребления кислорода. Авторы нашли, что высокие значения максимального потребления кислорода регистрируются у лыжников с доминированием автономного контура регуляции. После 3-недельного приема пищевого продукта статистически значимо повысились показатели, характеризующие уровень активности автономного контура управления сердечным ритмом. В частности достоверно повысились показатели RMSSD, pNN50%, Mx-Mn и HF% ($p < 0,05$). Реципрокно у спортсменов основной группы снизились показатели центрального контура управления: LF%, AMo, IC ($p < 0,05$). В результате интегральный показатель напряжения механизмов регуляции (SI) снизился на 61% ($p < 0,05$). На уменьшение симпатовагусного баланса в регуляции сердечного ритма указывает и рост величины SDNN ($p < 0,05$). Улучшение адаптивных возможностей организма лыжников основной группы отражает повышение на 14% спектральной мощности VLF-колебаний. Эти результаты согласуются с данными, полученными у подростков-спортсменов [31]. Высокие значения RMSSD, pNN50%, HF, TP, VLF трактуются

исследователями как адапционно-трофическое действие блуждающих нервов на сердце, поэтому высокая мощность волн является показателем устойчивости здорового организма к физическим нагрузкам и стрессовым факторам. Чрезмерные нагрузки, которые испытывают лыжники в соревновательный период, особенно в сочетании с психоэмоциональным напряжением, ведут к развитию физического перенапряжения сердечно-сосудистой системы в форме гиперсимпатикотонии [32, 33]. Коррекцию гиперадаптивного состояния и выраженной симпатикотонии рекомендуется проводить с включением в питание аминокислот L-карнитина, L-аргинина, витаминов группы В и С, цинка, магния [34]. В отличие от лыжников основной группы у лиц контрольной группы в условиях соревновательной деятельности отмечался выраженный рост напряженности механизмов регуляции и формирование энергодифицитного эрготропного состояния. Так, по данным ВСР, у спортсменов контрольной группы достоверно снизились показатели RMSSD, pNN50%, MxDMn, HF% ($p < 0,05$) и повысились AMo, LF%, IC, SI ($p < 0,05$) (табл. 3).

В целом выявленные по окончании исследования достоверные различия по изученным показателям у лыжников основной и контрольной групп свидетельствуют о повышении адапционных возможностей после завершения курсового приема пищевого продукта через активизацию разных уровней регуляции сердечного ритма.

Влияние на физическую работоспособность

Организм лыжников контрольной и основной групп по-разному реагировал на максимальную физическую нагрузку до отказа. В основной группе после курсового приема продукта у обследованных статистически значимо увеличились показатели абсолютной и относительной физической работоспособности, несколько повысились максимальная мощность работы ($p > 0,05$) и максимальное потребление кислорода ($p > 0,05$) (табл. 4). На лучшую переносимость работы до отказа указывает снижение пульсовой стоимости работы и нормотонический тип реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку. У лыжников контрольной группы за время исследования повышение абсолютной и относительной физической работоспособности не достигало статистически значимого уровня. Реакция на нагрузку носила гипертонический тип с выраженной тахикардией (204–218 в минуту) и появлением экстрасистол.

Влияние на кратковременную память

Отдельной задачей было изучение психофизиологического состояния лыжников на фоне приема ферментированной молочной сыворотки. Для ее решения применяли тест на определение кратковременной памяти. Лыжникам обеих групп предлагали воспроизвести в случайном порядке зачитываемые двузначные числа комплекса, состоящего из 4 рядов, каждый ряд включал 12 двузначных чисел. При изучении объема кратковременной памяти анализировали количество правильно воспроизведенных чисел в каждом из 4 рядов и количество допущенных оши-

Таблица 3. Динамика показателей variability сердечного ритма у лыжников ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа		$\Delta\%$	Основная группа		$\Delta\%$
	до приема плацебо	после приема плацебо		до приема продукта	после приема продукта	
Частота сердечных сокращений, в минуту	81±2	88±3	+9	77±2	80±2	+4
Разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов, мс	262±13	204±11	-28*	249±11	358±17	+44*
Квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, мс	40±2	32±2	-20*	44±2	77±5	+75*
Число пар кардиоинтервалов с разностью больше чем 50 мс, %	18±2	12±1	-33*	19±2	33±3	+74*
Стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, мс	51±3	43±2	-16*	55±4	84±5	+53*
Амплитуда моды, %	58±2	63±3	+9	52±2	34±1	-53*
Стресс-индекс, усл. ед.	237±28	333±22	+41*	220±21	85±9	-61*
Суммарная мощность спектра ВСР, мс ²	2781±869	2329±751	-16	2855±660	3394±1126	+15
Относительная мощность спектра высокочастотных колебаний, %	33±2	26±2	-21*	35±2	39±3	+11
Относительная мощность спектра низкочастотных колебаний, %	53±3	61±4	+15	52±4	45±3	-13
Относительная мощность спектра очень низкочастотных колебаний, %	16±2	12±1	-25*	14±22	16±2	+14
Индекс централизации, усл. ед.	2,61±0,14	2,93±0,22	+12	2,55±0,27	1,81±0,11	-29*

Таблица 4. Оценка физической работоспособности лыжников-гонщиков в начале и конце исследования ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	до приема плацебо	после приема плацебо	до приема продукта	после приема продукта
Абсолютная физическая работоспособность, Вт/кг	197±15	248±25	208±13	273±31*
Относительная физическая работоспособность (PWC_{170}), Вт/кг в минуту	3,07±0,12	3,65±0,30	2,96±0,11	3,94±0,37*
Максимальное потребление кислорода, мл/мин на 1 кг	46,5±5,9	48,6±6,2	47,5±5,0	52,9±6,4
Максимальная мощность, Вт	305±27	290±23	301±25	338±39
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	175±18	217±22	169±15	173±19
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	84±5	88±9	83±6	78±4
Частота сердечных сокращений максимальная, в минуту	71±3	209±26*	66±3	176±13*
Анаэробный порог, Вт	260±21	245±16	263±22	270±18

Таблица 5. Динамика показателей кратковременной памяти у лыжников ($M \pm m$)

Группа	В целом по тесту		1-й ряд		2-й ряд		3-й ряд		4-й ряд	
	до приема	после приема	до приема	после приема	до приема	после приема	до приема	после приема	до приема	после приема
<i>Количество правильно воспроизведенных чисел</i>										
Контрольная	2,61±0,04	2,08±0,03*	3,39±0,05	3,02±0,05*	2,57±0,04	1,63±0,02*	2,40±0,06	1,39±0,03*	2,67±0,05	1,52±0,03*
Основная	2,55±0,04	3,50±0,07*	3,01±0,04	4,46±0,09*	2,02±0,02	2,83±0,06*	2,87±0,05	3,25±0,08*	2,48±0,05	3,69±0,09*
<i>Количество ошибочно воспроизведенных двузначных чисел</i>										
Контрольная	1,08±0,01	2,00±0,03*	1,03±0,02	1,66±0,05*	0,70±0,01	1,78±0,04*	2,15±0,06	2,49±0,08*	0,59±0,01	2,14±0,04*
Основная	1,75±0,04	1,48±0,02*	1,82±0,06	1,04±0,02*	2,16±0,05	1,84±0,05*	2,33±0,07	1,61±0,04*	1,25±0,03	2,17±0,07*

бок. Результаты тестирования кратковременной памяти отражали психоэмоциональное состояние спортсменов и рост напряженности регуляторных систем.

По результатам тестирования у лыжников основной группы после курсового приема продукта объем кратковременной памяти статистически надежно увеличился: на 37% в целом по тесту, на 48% при воспроизведении 1-го ряда, на 40% – 2-го ряда, на 13% – 3-го ряда и на 49% – 4-го ряда ($p < 0,05$). Одновременно за период исследования при выполнении теста уменьшилось количество ошибок в целом по тесту на 18%, на 75% при воспроизведении 1-го ряда, на 17% – 2-го ряда, на 45% – 3-го ряда и только увеличилось на 74% – 4-го ряда ($p < 0,05$). В то же время у лыжников контрольной группы за данный тренировочный период объем кратковременной памяти достоверно ($p < 0,05$) уменьшился при воспроизведении двузначных чисел в целом по тесту на 25%, при этом количество ошибочных ответов увеличилось в целом на 85%. Снижение показателей кратковременной памяти отражает рост напряженности регуляторных систем (истощение регуляторных систем при крайне высоком психоэмоциональном состоянии).

Одним из возможных объяснений улучшения кратковременной памяти у лыжников основной группы является содержание аминокислоты глицина в продукте из расчета 2650 мг/100 г.

Улучшение психофизиологических показателей, оценивающих кратковременную память, по-видимому, служит доказательством улучшения состояния адаптированности организма в целом, поскольку переутомление и снижение уровня адаптации обычно сопровождаются ухудшением психологического тонуса и снижением когнитивных показателей.

Заключение

Таким образом, использование специализированного пищевого продукта на основе ферментированной молочной сыворотки в тренировочно-соревновательном процессе повышает функциональный потенциал, способствует адаптации организма к физическим и психоэмоциональным нагрузкам, улучшает работоспособность и сохраняет здоровье лыжников.

Сведения об авторах

Литвин Федор Борисович – доктор биологических наук, профессор кафедры спортивных дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» Минспорта России
E-mail: bf-litvin@yandex.ru

Брук Татьяна Михайловна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» Минспорта России
E-mail: bryktmcenter@rambler.ru

Клочкова Светлана Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: swetlana.chava@yandex.ru

Калоша Александр Иванович – кандидат педагогических наук, доцент, декан факультета физической культуры ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. акад. И.Г. Петровского»
E-mail: kaloschaai@yandex.ru

Никитюк Дмитрий Борисович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)
E-mail: nikitjuk@ion.ru

Литература

1. Азизбекян Г.А., Лешик Я.Д., Поздняков А.Л., Никитюк Д.Б., Леонтьева Э.В. Основания к использованию спортсменами специализированных продуктов питания // *Вопр. питания*. 2008. Т. 77, № 6. С. 58–61.
2. Воробьева В.М., Шатнюк Л.Н., Воробьева И.С., Михеева Г.А., Трушина Э.Н., Зорина Е.Е. и др. Классификация и характеристика специализированных продуктов для питания спортсменов // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79, № 6. С. 64–68.
3. Гаппарова К.М., Никитюк Д.Б., Зайнудинов З.М., Церех А.А., Чехонина Ю.Г., Голубева А.А. и др. Особенности пищевого статуса, антропометрических и клинико-биохимических показателей у профессиональных спортсменов, занимающихся различными видами спорта // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 6. С. 76–81.
4. Burke L., Deakin V. *Clinical Sports Nutrition*. Sydney; New York; Toronto : McGraw-Hill, 2006. 822 p.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины как обязательный компонент сбалансированного питания спортсменов // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2013. № 4 (112). С. 4–10.
6. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б. Витамины в питании спортсменов // *Вопр. питания*. 2009. Т. 78, № 3. С. 67–77.
7. Азизбекян Г.А., Никитюк Д.Б., Поздняков А.Л., Зилова И.С., Выборная К.В. Принципы оптимального питания спортсменов различных специализаций // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79, № 4. С. 67–71.
8. Тутельян В.А., Гаппаров М.М., Батулин А.К., Никитюк Д.Б., Орджоникидзе З.Г., Поздняков А.Л. О роли индивидуализации питания в спорте высших достижений // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 5. С. 78–82.
9. Левшин И.В. и др. Функциональные состояния в спорте // *Теория и практика физической культуры*. 2013. № 6. С. 71–75.
10. Шустов, Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н. Коррекция работоспособности спортсменов исходя из методологии экстремальных состояний // *Консилиум*. 2013. № 3. С. 26–29.
11. Парфенов А.Н., Португалов С.Н., Яшин Т.А. Использование новых пробиотических регуляторов метаболизма в спорте

- высших достижений (на примере препарата «Билактин») – результаты и перспективы // Вестн. спорт. науки. 2009. № 5. С. 26–31.
12. Ким В.Н., Хисматуллина И.П., Аксенова И.Г. Инновационное спортивное питание на основе комплексного применения апифитопродукции тенториум // Материалы I Международного форума «Большая наука – большому спорту». М., 2016. С. 278–297.
 13. Быков А.Т. и др. Оценка влияния молочной ферментированной сыворотки на морфофункциональный статус и работоспособность спортсменов при интенсивных физических нагрузках // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 3. С. 118–126.
 14. Солодков А.С. Особенности утомления и восстановления спортсменов // Ученые записки ун-та им. П.Ф. Лесгафта. 2013. № 6 (100). С. 130–143.
 15. Мельников А.А., Викулов А.Д. Реологические свойства крови у спортсменов. Ярославль : Изд-во ЯГПУ, 2008. 491 с.
 16. Rietjens G.J., Kuipers H., Hartgens F. et al. Red blood cell profile of elite Olympic distance triathletes. A three-year follow-up // Int. J. Sports Med. 2002. Vol. 23. P. H1545–H1552.
 17. Boyadjiev N., Taralov Z. Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: a comparative analysis // Br. J. Sports Med. 2000. Vol. 34. P. 200–204.
 18. Коновалов С.В. Особенности адаптации реологических свойств крови к влиянию предельной физической нагрузки // Теория и практика физической культуры. 1986. № 8. С. 54–55.
 19. Бочаров М.В. Взаимосвязь регуляторных механизмов сердечной деятельности и системы крови у юных спортсменов борцов : автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2016. 26 с.
 20. Banfi G., Roi G.S., Docli A. Erythrocytes, hemoglobin and packed cell volume in athletes performing races in altitude environment // Haematologica. 2000. Vol. 85. P. 12.
 21. Гаркави Л.Х., Активационная терапия. Таганрог. 2005. 88 с.
 22. Захаров Ю. М. О продукции эритропоэтина у лиц разных возрастных групп // Рос. физиол. журн. 2009. Т. 95, № 2. С. 123–128.
 23. Журило О. В. Функциональное состояние периферического отдела эритрона и иммунной системы у спортсменов различных специализаций и квалификаций : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 2012. 22 с.
 24. Козлов В.И. Развитие системы микроциркуляции. М. : РУДН, 2012. 314 с.
 25. Федорович А.А. Современные методы неинвазивного исследования микроциркуляторного кровотока в коже человека // Микроциркуляция и функции эндотелия: теоретические основы, принципы диагностики нарушений, значение для клинической практики. Смоленск, 2015. С. 43–61.
 26. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.F. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2004. Vol. 24. P. 205–211.
 27. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. М. : Наука/Интерпериодика, 2002. 446 с.
 28. Карнаухова В.Н. Люминесцентный анализ клеток. Пушино, 2002. 131 с.
 29. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В. Очерки спортивной фармакологии. Т. 4. Векторы энергообеспечения / под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. М., СПб. : Айсинг, 2014. 296 с.
 30. Гаврилова Е.А., Чурганов О.А. Прогнозирование аэробных способностей высококвалифицированных лыжников по данным вариационной пульсометрии // Вестн. спортивной науки. 2012. № 4. С. 3–5.
 31. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново : Сфера, 2002. 290 с.
 32. Криворученко Е. В. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы спортсменов различной квалификации, специализирующихся в беге на короткие дистанции // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві. 2012. № 4. С. 443–447.
 33. Гаврилова Е.А. Спорт, стресс, вариабельность: монография. М. : Спорт, 2015. 168 с.
 34. Гаврилова Е.А. Вегетативная регуляция ритма сердца как критерий назначения фармакологической коррекции в спорте // Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов : материалы VI Всерос. симп. Ижевск : Удмуртский университет, 2016. С. 96–102.

References

1. Azizbekyan G.A., Leshik Ya.D., Pozdnyakov A.L., Nikityuk D.B., Leontieva E.V. The grounds exploit sportsmen of food products specialized. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2008; 77 (6): 58–61. (in Russian)
2. Vorobyova V.M., Shatnyuk L.N., Vorobyova I.S., Mikheeva G.A., Trushina E.N., Zorina E.E., et al. Classification and characterization of specialized foods for sportsmen nutrition. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2010; 79 (6): 64–8. (in Russian)
3. Gapparova K.M., Nikityuk N.B., Zaynutdinov Z.M., Tserekh A.A., Chekhonina Y.G., Golubeva A.A., et al. Food status peculiarities, anthropometric, clinical and biochemical indices at professional sportsmen. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (6): 76–81. (in Russian)
4. Burke L. Clinical sports nutrition. Sydney; New York; Toronto: McGraw Hill, 2006: 822 p.
5. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. vitamins as a mandatory component of sportsmen's balanced diet. Lechebnaya fizkultura i sportivnaya meditsina [Exercise Therapy and Sports Medicine]. 2013; 4 (112): 4–10. (in Russian)
6. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B. Vitamins in sport nutrition. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2009; 78 (3): 67–77. (in Russian)
7. Azizbekyan G.A., Nikityuk D.B., Pozdnyakov A.L., Zilova I.S., Vybornaya K.V. Principles of optimal nutrition of sportsmen in various kinds of sport. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2010; 79 (4): 67–71. (in Russian)
8. Tutelyan V.A., Gapparov M.M., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Ordzhonikidze Z.G., Pozdnyakov A.L. On the significance of the individual nutrition for top athletes. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (5): 78–82. (in Russian)
9. Levshin V.I., et al. Functional status in sport. Teoria i praktika fizicheskoy kultury [Theory and Practice of Physical Culture]. 2013; (6): 71–5. (in Russian)
10. Shustov E.B., Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N. Correction performance athletes based on the methodology of extreme states. Konsilium [Consilium]. 2013; (3): 26–9. (in Russian)
11. Parfenov A.N., Portugalov S.N., Yashin T.A. the Use of new probiotic regulators of metabolism in the high performance sport (on the example of the drug «BILACTIN») – results and prospects. Vestnik sportivnoy nauki [Bulletin of Sports Science]. 2009; (5): 26–31. (in Russian)
12. Kim V.N., Khismatullina I.P., Aksenov I.G. Innovative sports nutrition on the basis of complex application of aphytoproduct tenorium. In: Materialy I Mezhdunarodnogo foruma «Bol'shaya nauka – bol'shому sportu» [Materials of the I International Forum «Big Science, Big Sport»]. Moscow, 2016: 278–97. (in Russian)
13. Bykov A.T., et al. Evaluation of the effect of lactic fermented whey on the morphological and functional status and performance of athletes during intense physical exertion. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (3): 118–26. (in Russian)
14. Solodkov A.S. Characteristics of fatigue and recovery of athletes. Uchenie zapiski instituta imeni P.F. Lesgafta [Scientific Notes University of P.F. Lesgaft]. 2013; 6 (100): 130–43. (in Russian)

15. Melnikov A. A., Vikulov A. D., Rheological properties of blood in athletes. Yaroslavl: Izdatel'stvo YaGPU, 2008: 491 p. (in Russian)
16. Rietjens G.J., Kuipers H., Hartgens F., et al. Red blood cell profile of elite Olympic distance triathletes. A three-year follow-up. *Int J Sports Med.* 2002; 23: H1545–52.
17. Boyadjiev N., Taralov Z. Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: a comparative analysis. *Br J Sports Med.* 2000; 34: 200–4.
18. Kononov S.V. features of adaptation of rheological properties of blood to the influence of maximum physical loads. *Teoria i praktika fizicheskoy kultury [Theory and Practice of Physical Culture]*. 1986; (8): 54–5. (in Russian)
19. Bocharov M.V. The relationship of the regulatory mechanisms of cardiac activity and blood system in young athletes wrestlers: Autoabstract of Diss. Moscow, 2016: 26 p. (in Russian)
20. Banfi G., Roi G.S., Docli A. Erythrocytes, hemoglobin and packed cell volume in athletes performing races in altitude environment. *Haematologica.* 2000; 85: 12.
21. Garkavi L.Kh. Activation therapy. Taganrog. 2005: 88 p. (in Russian)
22. Zakharov Yu.M. On production of erythropoietin in persons of different age groups. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov]*. 2009; 95 (2): 123–8. (in Russian)
23. Zhurilo O.V. the Functional state of the peripheral of Eritrea and the immune system in athletes of different specializations and qualifications: author. on competition of a scientific degree. academic step. Autoabstract of Diss. Chelyabinsk, 2012: 22 p. (in Russian)
24. Kozlov V.I. The development of microcirculatory system. Moscow : RUDN, 2012: 314 p. (in Russian)
25. Fyodorovich A.A. Modern methods of noninvasive investigation of microcirculatory blood flow in human skin / *Blood Microcirculation and Endothelial Function: the Theoretical Basis, Principles of Diagnostics of Violations, the Value for Clinical Practice.* Smolensk, 2015: 43–61. (in Russian)
26. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.F. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004; 24: 205–11.
27. Elliot B., Elliot D. *Biochemistry and molecular biology.* Moscow: Nauka/Interperiodica, 2002: 446 p. (in Russian)
28. Karnaukhov V.N. Fluorescent analysis of cells. Pushchino, 2002: 131 p. (in Russian)
29. Karkishchenko N.N., Uiba V.V. Essays on sports pharmacology. Vol. 4. Vectors of energy. In: N.N. Karkishchenko, V.V. Uiba (eds). Moscow, Saint Petersburg: Icing, 2014: 296 p. (in Russian)
30. Gavrilova E.A., Churganov O.A. Prediction of aerobic abilities of highly skilled skiers on the data of variational pulsometry. *Vestnik sportivnoy nauki [Bulletin of Sports Science]*. 2012; (4): 3–5. (in Russian)
31. Mikhailov V.M. Heart rate variability. Experience of practical application. Ivanovo: Sfera, 2002; 290 p. (in Russian)
32. Krivoruchenko E.V. Estimation of the functional state of cardiovascular system of sportsmen of different qualification, specialized in running on short distances. *Fizichne vikhovannya, sport i kul'tura zdorov'ya u suchasnomu suspil'stvi [Physical Education, Sports and Health Culture in Modern Society]*. 2012 (4): 443–47. (in Ukrainian)
33. Gavrilova E.A. Sports, stress, heart rate variability. Moscow: Sport, 2015: 168 p. (in Russian)
34. Gavrilova E.A. Autonomic regulation of heart rate as a criterion for the appointment of pharmacological correction in sport. In: *The rhythm of the heart and the type of vegetative regulation in assessing the population's health and functional preparedness of athletes.* In: *Ritm serdtsa i tip vegetativnoy regulyatsii v otsenke urovnya zdorov'ya naseleniya i funktsional'noy podgotovlennosti sportsmenov: materialy VI Vserossiyskogo simpoziuma [Materials of the VI All-Russian Symposium]*. Izhevsk: Udmurtskiy Universitet, 2016: 96–102. (in Russian)