

Министерство здравоохранения Российской Федерации
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 93

№ 1 (551), 2024

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования 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, 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»

Тутельян Виктор Александрович, главный редактор, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Россия)

Никитюк Дмитрий Борисович, заместитель главного редактора, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией антропонурициологии и спортивного питания, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Россия)

Вржесинская Оксана Александровна, ответственный секретарь редакции, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Россия)

Пузырева Галина Анатольевна, ответственный секретарь редакции, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории антропонурициологии и спортивного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Россия)

Арчаков Александр Иванович (Москва, Россия)

академик РАН, доктор биологических наук, профессор, научный руководитель ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»

Багиров Вугар Алиевич (Москва, Россия)

член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, директор Департамента координации деятельности организаций в сфере сельскохозяйственных наук Минобрнауки России

Батулин Александр Константинович (Москва, Россия)

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

Бойцов Сергей Анатольевич (Москва, Россия)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Бреда Жоао (Копенгаген, Дания)

доктор медицинских наук, руководитель Европейского офиса по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними и Программы по вопросам питания, физической активности и ожирения Европейского регионального бюро ВОЗ в отделе неинфекционных заболеваний и укрепления здоровья на всех этапах жизни

Валента Рудольф (Вена, Австрия)

иностраный член РАН, профессор, руководитель Департамента иммунопатологии, кафедры патофизиологии и аллергии Медицинского университета г. Вены

Голухова Елена Зеликовна (Москва, Россия)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского, директор ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Зайцева Нина Владимировна (Пермь, Россия)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Исаков Василий Андреевич (Москва, Россия)

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

Кочеткова Алла Алексеевна (Москва, Россия)

член-корреспондент РАН, доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Нареш Маган (Лондон, Великобритания)

профессор факультета изучения окружающей среды и технологии Кренфильдского университета

Онищенко Геннадий Григорьевич (Москва, Россия)

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экологии человека и гигиены окружающей среды Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель президента ФГБУ «Российская академия образования»

Попова Анна Юрьевна (Москва, Россия)

доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач РФ

Савенкова Татьяна Валентиновна (Москва, Россия)

доктор технических наук, профессор, директор Научно-исследовательского института качества, безопасности и технологий специализированных пищевых продуктов Образовательно-научного центра «Торговля» ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова»

Салагай Олег Олегович (Москва, Россия)

кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения РФ

Стародубова Антонина Владимировна (Москва, Россия)

доктор медицинских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Тсатсакис Аристидис Михаил (Крит, Греция)

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

Хотимченко Сергей Анатольевич (Москва, Россия)

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Акимов М.Ю. (Мичуринск, Россия)

Бакиров А.Б. (Уфа, Россия)

Бессонов В.В. (Москва, Россия)

Боровик Т.Э. (Москва, Россия)

Гильмиярова Ф.Н. (Самара, Россия)

Глухов А.И. (Москва, Россия)

Камбаров А.О. (Москва, Россия)

Коденцова В.М. (Москва, Россия)

Кузьмин С.В. (Москва, Россия)

Мазо В.К. (Москва, Россия)

Погожева А.В. (Москва, Россия)

Полуин В.С. (Москва, Россия)

Римарева Л.В. (Москва, Россия)

Сазонова О.В. (Самара, Россия)

Симоненко С.В. (Москва, Россия)

Сон И.М. (Москва, Россия)

Сорвачева Т.Н. (Москва, Россия)

Сычик С.И. (Минск, Беларусь)

Турчанинов Д.В. (Омск, Россия)

Хенсел А. (Берлин, Германия)

Шабров А.В. (Санкт-Петербург, Россия)

Шарафетдинов Х.Х. (Москва, Россия)

Шарманов Т.Ш. (Алматы, Казахстан)

Шевелева С.А. (Москва, Россия)

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 1 (551), 2024

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-79884 от 25.12.2020.

ISSN 0042-8833 (print)
ISSN 2658-7440 (online)

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»

Научный редактор

Вржесинская Оксана Александровна
(495) 698-53-60, red@ion.ru

Подписной индекс

каталог «Пресса России»: 88007

Сайт журнала:

<http://www.voprosy-pitaniya.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

Подписано в печать: 16.02.2024

Дата выхода в свет: 28.02.2024

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60×90^{1/8}.
Печать офсетная. Печ. л. 17.
Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»
109316, г. Москва,
Волгоградский проспект, д. 42.
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2024

Victor A. Tutelyan, Editor-in-Chief, Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Nutrition Enzymology, Scientific supervisor of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

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

Oksana A. Vrzhesinskaya, 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 (Moscow, Russia)

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 1 (551), 2024

6 times a year.
Founded in 1932.

The mass media
registration certificate
PI No. FS77-79884 from 25.12.2020.

ISSN 0042-8833 (print)
ISSN 2658-7440 (online)

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"

Science editor

Oksana A. Vrzhesinskaya
(495) 698-53-60, red@ion.ru

Subscription index

in catalogue of "The Press of Russia": **88007**

The journal's website:

<http://www.voprosy-pitaniya.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.

Signet in print: 16.02.2024
Publication date: 28.02.2024

Circulation of 3000 copies.
Format 60×90 1/8.
Offset printing. 17 sh.
LLC «Photoexpert»
109316, Moscow,
Volgogradsky Prospect, 42.
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2024

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological 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, Director of the Department for Coordination and Support of Organizations in the Field of Agricultural Sciences the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

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)

Full Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, General Director of National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

PhD MPH MBA, Head of WHO European Office for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases & a.i. Programme Manager Nutrition, Physical Activity and Obesity of the Division of Noncommunicable Diseases and Promoting Health through the Life-course

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

Foreign Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Laboratory for Allergy Research of Division of Immunopathology at the Department of Pathophysiology and Allergy Research at the Center for Pathophysiology, Infectology and Immunology of Medical University of Vienna

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

Full Member 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. Bourakovskiy Institute for Cardiac Surgery, Director of A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery

Nina V. Zaitseva (Perm', Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Supervisor of the 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, Hepatology and Diet Therapy of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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

Magan Naresh (London, United Kingdom)

Professor of Applied Mycology of Cranfield Soil and Agrifood Institute of Cranfield University

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department of Human Ecology and Environmental Hygiene of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Deputy President of The Russian Academy of Education

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 the Scientific Research Institute for the Quality, Safety and Technologies of Specialized Products of the Educational and Scientific Center "Trade" of Plekhanov Russian University of Economics

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

PhD, Candidate of Medical Sciences, Deputy Minister of Health Care of the Russian Federation

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiovascular Pathology and Diet Therapy, Deputy Director for Scientific and Medical Work of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

Full Member 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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Toxicology and Safety Assessments of Nanotechnology Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Gilmiyarova F.N. (Samara, Russia)

Glukhov A.I. (Moscow, Russia)

Hensel A. (Berlin, Germany)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Polunin V.S. (Moscow, Russia)

Rimareva L.V. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Son I.M. (Moscow, Russia)

Sorvacheva T.N. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus')

Turchaninov D.V. (Omsk, Russia)

Shabrov A.V. (St. Petersburg, Russia)

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

Sharmanov T.S. (Alma-Ata, Kazakhstan)

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

ПЕРЕДОВАЯ

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б.

Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровьесбережения населения России

ОБЗОРЫ

Павлова С.И.

Роль микробиоты и флавоноидов в поддержании баланса хелперных и регуляторных Т-лимфоцитов, ассоциированных с иммунным барьером кишечника

Демидова Т.Ю., Теплова А.С.

Изменение синтеза короткоцепочечных жирных кислот под влиянием различных факторов в норме и при сахарном диабете 2 типа

Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И.

Роль щелочной фосфатазы кишечника в развитии ожирения. Модуляция активности фермента высокожировой диетой и пищевыми волокнами

Маркова Е.В., Леонова Е.И., Сопова Ю.В.

Сладкий белок браззеин как перспективный подсластитель

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Коденцова В.М., Кошелева О.В.,
Вржесинская О.А., Гусева Г.В.,
Зотов В.А., Леоненко С.Н.,
Жилинская Н.В.**

Влияние обогащения рациона крыс β-глюканами овса на усвоение витаминов группы В, минеральных веществ и липидный обмен

**Шипелин В.А., Бирюлина Н.А.,
Сидорова Ю.С., Петров Н.А.,
Зорин С.Н., Мазо В.К., Бессонов В.В.**

Физиолого-биохимическое исследование *in vivo* влияния полифенолов и 20-гидроксиэкдизона из зерен киноа на устойчивость к физическим нагрузкам у крыс Вистар

**Вржесинская О.А., Бекетова Н.А.,
Кошелева О.В., Сидорова Ю.С.,
Бирюлина Н.А., Жилинская Н.В.**

Влияние хронического иммобилизационного стресса у крыс, получающих различные рационы, на обеспеченность витаминами

LEAD ARTICLE

6 **Tutelyan V.A., Nikityuk D.B.**

Key challenges in the dietary intake structure and cutting edge technologies for optimizing nutrition to protect the health of the Russian population

REVIEW

22 **Pavlova S.I.**

The role of microbiota and flavonoids in maintaining the balance of helper and regulatory T-lymphocytes associated with the intestinal immune barrier

33 **Demidova T.Yu., Teplova A.S.**

Changes in the synthesis of short-chain fatty acids under the influence of various factors in healthy people and patients with type 2 diabetes mellitus

44 **Efimtseva E.A., Chelpanova T.I.**

The role of intestinal alkaline phosphatase in the development of obesity. Modulation of enzyme activity by high fat diet and dietary fiber

61 **Markova E.V., Leonova E.I., Sopova Ju.V.**

Sweet protein brazzein as a promising sweetener

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

72 **Kodentsova V.M., Kosheleva O.V.,
Vrzhessinskaya O.A., Guseva G.V.,
Zotov V.A., Leonenko S.N.,
Zhilinskaya N.V.**

Influence of the rat diet enrichment with oat β-gucans on the assimilation of B group vitamins, mineral elements and lipid metabolism

80 **Shipelin V.A., Biryulina N.A.,
Sidorova Yu.S., Petrov N.A.,
Zorin S.N., Mazo V.K., Bessonov V.V.**

Physiological and biochemical *in vivo* study of polyphenols and 20-hydroxyecdysone from quinoa grains effect on resistance to physical exercise in Wistar rats

92 **Vrzhessinskaya O.A., Beketova N.A.,
Kosheleva O.V., Sidorova Yu.S.,
Biryulina N.A., Zhilinskaya N.V.**

Influence of chronic immobilization stress on vitamin status in rats fed different diets

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Седова И.Б., Чалый З.А., Иванова У.В.,
Тутельян В.А.**

Альтернативные токсины в продуктах переработки
томатов, реализуемых на российском рынке

Крылова И.А.

Особенности пищевого поведения пациентов,
считающих себя здоровыми

ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

**Саркисян В.А., Кочеткова А.А.,
Бессонов В.В., Исаков В.А.,
Никитюк Д.Б.**

Оценка поступления гамма-аминомасляной
кислоты с рационом питания человека

**Марадудин М.С., Симакова И.В.,
Елисеев Ю.Ю., Стрижевская В.Н.**

Исследование композитных смесей
на основе крупки пшеницы твердой и муки
фасоли белой для производства макарон
как специализированных пищевых продуктов

ПАМЯТИ ТАМАРЫ СЕРГЕЕВНЫ ПОПОВОЙ

Тамара Сергеевна Попова
(18.06.1941–01.01.2024)

HYGIENE OF NUTRITION

**Sedova I.B., Chalyy Z.A., Ivanova U.V.,
Tutelyan V.A.**

Alternaria toxins in tomato products marketed
in the Russian Federation

Krylova I.A.

Features of the eating behavior of patients
who consider themselves healthy

THERAPEUTIC AND PREVENTIVE NUTRITION

**Sarkisyan V.A., Kochetkova A.A.,
Bessonov V.V., Isakov V.A.,
Nikityuk D.B.**

Estimation of gamma-aminobutyric acid intake
from the human diet

**Maradudin M.S., Simakova I.V.,
Eliseev Yu.Yu., Strizhevskaya V.N.**

Study of composite mixtures based on durum
wheat semolina and white beans flour for pasta
production as specialized food products

IN MEMORY OF TAMARA S. POPOVA

Tamara S. Popova
(18.06.1941–01.01.2024)

Для корреспонденции

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН,
 доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель
 ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва,
 Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-46
 E-mail: tutelyan@ion.ru
<http://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б.

Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровьесбережения населения России

Key challenges in the dietary
 intake structure and cutting
 edge technologies
 for optimizing nutrition
 to protect the health
 of the Russian population

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследо-
 вательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва,
 Российская Федерация

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow,
 Russian Federation

*В настоящей статье представлен анализ некоторых результатов работы
 ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Центр) последних лет с выделением
 наиболее важных, перспективных и нуждающихся в дальнейшем развитии
 направлений нутрициологии и гигиены питания.*

*Приоритетное направление работы Центра – научное сопровождение ре-
 ализации Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации*

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (тема FGMF-2022-0001).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция – Тутельян В.А.; сбор и анализ материалов – все авторы; редактирование – Никитюк Д.Б.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Смирновой Е.А., Вржесинской О.А., Шевелевой С.А., Тышко Н.В., Жилинской Н.В., Погожевой А.В., Кочетковой А.А., Тармаевой И.Ю., Седовой И.Б., Аксенову И.В. и Ефимочкиной Н.Р. за конструктивное обсуждение представленных результатов, направлений развития исследований по ключевым проблемам нутрициологии и помощь при оформлении данной статьи.

Для цитирования: Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровьесбережения населения России // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 6–21. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21>

Статья поступила в редакцию 16.01.2024. **Принята в печать** 05.02.2024.

Funding. The research was carried out using subsidies for the implementation of a state task (FGMF-2022-0001).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept – Tutelyan V.A.; collection and analysis of materials – all authors; editing – Nikityuk D.B.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Acknowledgement. The authors express their deep gratitude to the personnel of the Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology and Food Safety: Smirnova E.A., Vrzhesinskaya O.A., Sheveleva S.A., Tyshko N.V., Zhilinskaya N.V., Pogozheva A.V., Kochetkova A.A., Tarmaeva I.Yu., Sedova I.B., Aksenov I.V., Efimochkina N.R. for constructive discussion of the presented results, directions for the development of research on core issues of Nutrition Science, and assistance in preparing this article.

For citation: Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. Key challenges in the dietary intake structure and cutting edge technologies for optimizing nutrition to protect the health of the Russian population. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 6–21. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21> (in Russian)

Received 16.01.2024. **Accepted** 05.02.2024.

(Указ Президента РФ от 21.01.2020 № 20), Указа Президента РФ от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» в части обеспечения увеличения ожидаемой продолжительности и повышения качества жизни населения, Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года (распоряжение Правительства РФ от 29.06.2016 № 1364-р).

Центр координирует все научные исследования в стране по медицинским проблемам питания в рамках работы Проблемной комиссии по гигиене питания Ученого совета Роспотребнадзора, Научного совета РАН по медицинским проблемам питания, Научно-технического комитета Комплексной программы научных исследований «Приоритетные научные исследования в области питания населения», Профильной комиссии по диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России, обеспечивая внедрение их результатов с участием членов Консорциума «Здоровьесбережение, питание, демография».

Важнейшее направление работы Центра – научное и экспертное сопровождение в области международного и национального технического регулирования производства и оборота пищевых продуктов и продовольственного сырья, в частности работы российской национальной контактной точки Комиссии Кодекс Алиментариус (учрежденной ФАО и ВОЗ), а также работы российской стороны в Евразийской экономической комиссии в части подготовки предложений в технические регламенты Таможенного союза в области безопасности пищевой продукции, экспертизы проектов технических регламентов и изменений и дополнений к ним.

Ключевые слова: питание и здоровье; эпидемиология питания; цифровая нутрициология; микробиом человека; химическая и биологическая безопасность пищи; новые источники пищи; специализированная пищевая продукция; образовательные программы по вопросам здоровьесбережения

This article presents an analysis of some of the results of the work of the Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology (Center) in recent years, highlighting the most important, promising areas of Nutrition Science and Food Hygiene that need further development.

The priority area of Center functioning is scientific support for the implementation of the Doctrine of Food Security of the Russian Federation (Decree of the President of the Russian Federation dated January 21, 2020 No. 20), Decree of the President of the Russian Federation dated July 21, 2020 No. 474 «On the national development goals of the Russian Federation for the period until 2030 «in terms of ensuring an increase in life expectancy and improving the life quality of the population, the Strategy for Improving the Quality of Food Products in the Russian Federation until 2030 (Order of the Government of the Russian Federation dated June 29, 2016 No. 1364-r).

The Center coordinates all research on medical nutrition problems in the Russian Federation within the framework of the work of the Problem Commission on Nutrition Hygiene of the Scientific Council of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, the Scientific Council of the Russian Academy of Sciences on Medical Nutrition Problems, the Scientific and Technical Committee of the Comprehensive Scientific Program «Priority Research in the Field of Nutrition of the Population», Profile Commission on Dietetics of the Expert Council in the Field of Health of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, ensuring the implementation of their results with the participation of members of the Consortium “Healthcare, Nutrition, Demography”.

The most important area of the Center’s work is scientific and expert support in the field of international and national technical regulation of the production and turnover of foods and raw materials, in particular, the work of the Russian national contact point of the Codex Alimentarius Commission (established by FAO and WHO), as well as the work of the Russian side in the Eurasian Economic Commission regarding the preparation of proposals for technical regulations of the Customs Union in the field of food safety, evaluation of draft technical regulations and amendments and additions to them.

Keywords: nutrition and health; nutritional epidemiology; digital nutrition science; human microbiome; chemical and biological safety of food; new food sources; foods for special dietary uses; educational programs on healthcare

Роль питания в формировании здоровья населения России и поддержании качества жизни, в профилактике социально значимых неинфекционных заболеваний является определяющей. Реализация государственной политики в области здорового питания находится в центре внимания Президента РФ и Правительства РФ и направлена на достижение национальных целей развития страны – обеспечение устойчивого естественного роста численности населения и повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 г., обеспечение активного долголетия, что отражено в важнейших документах: Доктрине продовольственной безопасности Российской Федерации (Указ Президента РФ от 21.01.2020 № 20), Стратегии повышения качества пищевой продукции до 2030 года (распоряжение Правительства РФ от 29.06.2016 № 1364-р), паспорте национального проекта «Демография».

За последние 10–15 лет в Российской Федерации отмечены улучшения структуры питания за счет увеличения потребления мясных и молочных продуктов, фруктов и овощей, внедрения пищевых продуктов, обогащенных микронутриентами, биологически активных добавок к пище. Это привело к снижению распространенности дефицита ряда витаминов, однако проблема адекватной обеспеченности населения микронутриентами остается нерешенной, о чем свидетельствуют результаты массовых обследований различных групп населения. Произошли положительные сдвиги в организации детского и школьного питания.

Вместе с тем результаты систематических эпидемиологических исследований состояния питания населения показывают, что глобальные вызовы, характеризующиеся дефицитом микронутриентов, ростом распространенности избыточной массы тела, ожирения и других факторов риска неинфекционных заболеваний, являются для России, как и для большинства развитых стран, крайне актуальными.

Характеристика структуры питания детского и взрослого населения

Оценивая питание в стране в целом, необходимо отметить приверженность населения к продуктам животного происхождения, в том числе с высоким содержанием животных жиров (а значит, и насыщенных жирных кислот) – колбасных изделий и сливочного масла, продуктам с высоким содержанием пищевой соли, а также снижающееся потребление хлебных продуктов и картофеля и недостаточное потребление овощей и фруктов.

Рацион питания среднестатистического россиянина имеет относительно высокую калорийность, достаточное содержание белка, избыточное количество жира и насыщенных жирных кислот, низкое содержание суммарных углеводов при избытке добавленных сахаров. Сложившаяся структура питания способствует

развитию ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, а также некоторых форм злокачественных образований.

Выявлены следующие нарушения структуры питания:

- только 24–27% населения ежедневно потребляют 400 г и более овощей и фруктов, около 20% детей регулярно не употребляют овощи и фрукты, более 40% детей и взрослых практически ежедневно употребляют переработанные мясные продукты (колбасы и сосиски) и кондитерские изделия;
- содержание жира в рационе детей и взрослых составляет до 38% по калорийности (рекомендации – не более 30%), насыщенных жирных кислот – до 14,6% (рекомендации – не более 10%);
- содержание добавленного сахара в рационах обеспечивает до 13–14% по калорийности (рекомендации – не более 10%);
- отмечен высокий уровень содержания соли в рационах – до 13 г в день у взрослых и 7–9 г у детей (рекомендации – не более 5 г в день);
- 22% взрослого и 40% детского населения имеют полигиповитаминозные состояния (недостаток 3 и более витаминов), обеспечены всеми витаминами только 14% взрослого и 17% детского населения (старше 4 лет).

Выявленные нарушения питания обуславливают широкое распространение избыточной массы тела и ожирения. Так, около 62% россиян старше 18 лет имеют избыточную массу тела или ожирение (63% мужчин и 60% женщин). Распространенность ожирения составляет 22% (17,3% мужчин и 25,3% женщин). 17% детей (0–17 лет) имеют избыточную массу тела, а 9,9% – ожирение.

Обеспеченность витаминами и минеральными веществами отдельных групп населения

Для населения России по-прежнему остается проблемой множественная недостаточность витаминов и ряда минеральных веществ, в первую очередь витаминов D и группы B. Недостаточность микронутриентов сохраняется в течение всего года, хотя набор дефицитных витаминов и степень недостаточности, сохраняя общие черты, варьирует у разных групп населения.

Обследование 137 пациентов с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД 2 типа, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, синдромом раздраженного кишечника показало, что недостаток витамина B₂ имеет место у 23,7–42,1% лиц. Среди обследованных отсутствовали лица, синхронно оптимально обеспеченные всеми витаминами, при этом была выявлена достаточно высокая частота встречаемости (27,6%) сочетанной недостаточности 3 витаминов и β-каротина (полигиповитаминоз). По наличию сразу нескольких признаков неоптимальной обеспеченности пациенты с СД 2 типа оказались хуже обеспечены витаминами-антиоксидантами по сравнению с пациентами с другими нозологиями.

Дефицит витамина D является своего рода фоном, на котором развиваются дефициты других микронутриентов. Распространенность недостаточности или дефицита витамина D среди обследованных взрослых россиян, вне зависимости от места проживания и сезона года, достигает 60–92%. Еще чаще обнаруживается недостаточность витамина D у пациентов (депрессии, хроническая сердечная недостаточность, рассеянный склероз, псориаз и псориатический артрит, ожирение и артериальная гипертензия, туберкулез, воспалительные заболевания пародонта, СД 2 типа).

Результаты исследования фактического питания 562 российских детей в возрасте 2–6 лет свидетельствуют, что примерно у половины из них наблюдался одно-временный недостаток сразу 4 витаминов (группы В, А, С) из 8 учтенных. Адекватное количество витаминов содержалось в рационе менее 5% обследованных детей. Питание дошкольников и школьников младших классов (Пермь) в выходные дни в домашних условиях не обеспечивало достаточного количества витаминов В₁, В₂, С, А и кальция. У детей с дефицитом цинка также наблюдалось недостаточное потребление кальция, магния и витамина В₂.

Экскреция витаминов В₁, В₂, В₆, не достигающая величин, характерных для адекватной обеспеченности этими витаминами, что является отражением недостаточной обеспеченности витаминами группы В, была обнаружена у 30% детей дошкольного и младшего школьного возраста Москвы, Подмоскovie и Екатеринбурга.

Для решения проблем витаминной недостаточности у населения возникла настоятельная необходимость законодательного закрепления и/или принятия нормативных актов, регламентирующих обязательное обогащение пищевых продуктов массового потребления (хлеба и молока) витаминами D и группы В.

Результаты исследований по оценке обеспеченности населения РФ минеральными веществами показывают недостаточное потребление и взрослыми, и детьми таких макро- и микроэлементов, как кальций, йод, железо.

По данным Глобальной сети по йоду (Global Iodine Network), Российская Федерация по-прежнему относится к странам, на территории которых не решена проблема дефицита йода. Оценка обеспеченности йодом по медианной концентрации йода в моче свидетельствует о том, что практически на всей территории РФ имеется дефицит йода легкой степени тяжести. Наиболее неблагоприятные последствия дефицита йода возникают при нехватке йода в питании детей и подростков, что приводит к расстройствам нервной системы и психической деятельности, умственной отсталости.

С 1 января 2020 г. вступили в силу изменения в СанПиН 2.4.5.2409-08 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования», касающиеся необходимости использования соли пищевой

йодированной при приготовлении блюд и кулинарных изделий для обучающихся общеобразовательных учреждений (п. 9.3). В Рекомендуемых среднесуточных наборах пищевых продуктов, в том числе используемых для приготовления блюд и напитков, для обучающихся общеобразовательных учреждений (приложение 8 к СанПиН 2.4.5.2409-08), наименование продукта «Соль» заменено словами «Соль поваренная пищевая йодированная».

Несмотря на повышение обеспеченности йодом отдельных групп населения в ряде регионов, дефицит йода в настоящее время на территории РФ не ликвидирован и остается острой медико-социальной проблемой. Это обуславливает необходимость продолжения работы с населением по профилактике йодного дефицита, в частности, информирование потребителей о необходимости и пользе потребления йодированной соли.

Таким образом, для большинства взрослого и детского населения России, независимо от места проживания, в течение всего года характерна множественная микронутриентная недостаточность вследствие одновременного недостаточного содержания в рационе витаминов, кальция, магния, цинка, йода и других минеральных веществ.

Необходимо отметить, что рационы питания детского и взрослого населения в целом обеспечивают потребности в энергии и основных пищевых веществах, но их соотношение, так же как и величины потребления микронутриентов, не создают оптимальных условий для профилактики наиболее распространенных неинфекционных заболеваний.

Сложившаяся ситуация требует пристального внимания и ставит задачи организации систематического мониторинга за состоянием питания всех возрастно-половых групп населения как в отдельных субъектах Федерации, так и в стране в целом, а также обоснования, разработки и скорейшего внедрения эффективных мер популяционной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Эпидемиологический мониторинг питания

В 2023 г. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» инициировал проведение многоцентрового аналитического эпидемиологического исследования «**Российский эпидемиологический мониторинг питания взрослого населения**» (Мониторинг), цель которого – оценка состояния питания взрослого населения в субъектах РФ и последующая разработка научно обоснованных мер профилактики ХНИЗ.

Задачами Мониторинга являются:

- изучение фактического питания, показателей здоровья и устойчивости населения к неблагоприятным факторам окружающей среды;
- выявление региональных особенностей структуры питания и пищевого статуса населения;

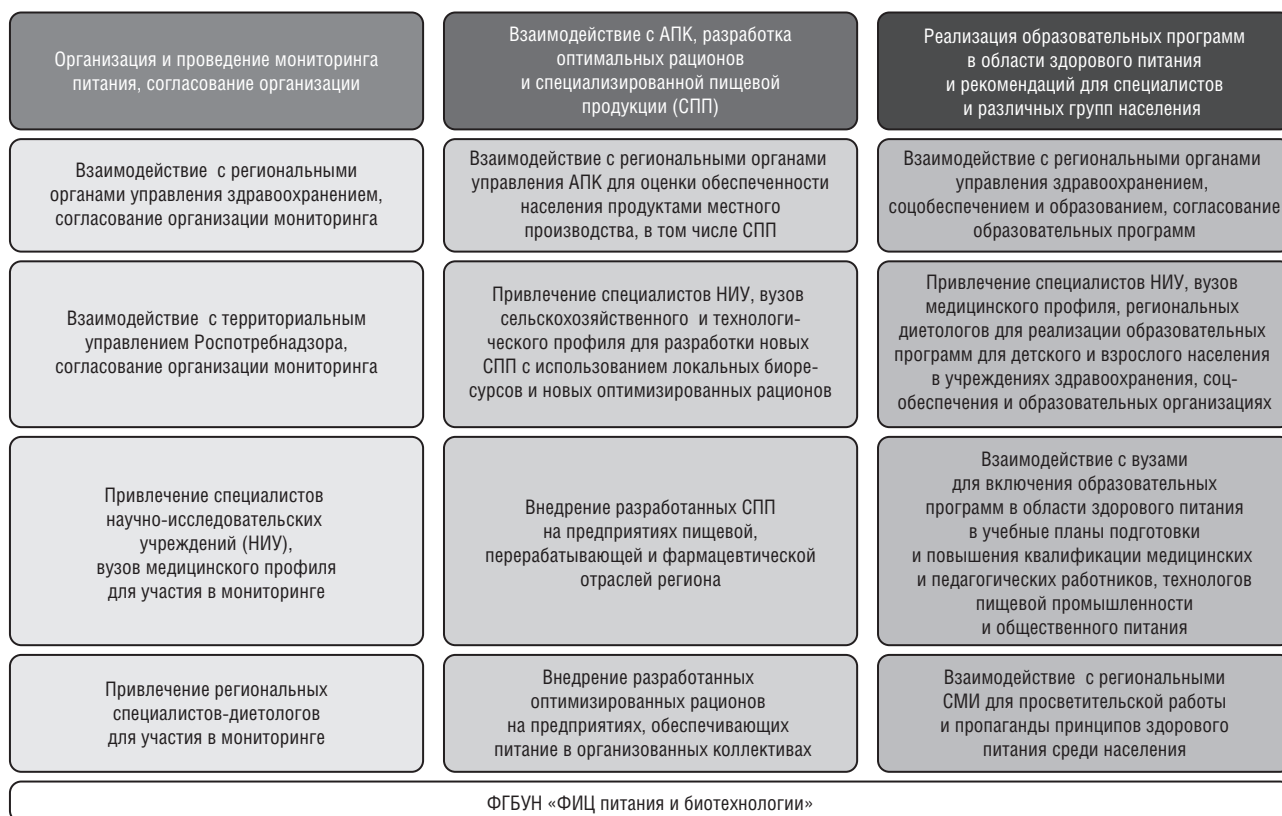


Рис. 1. Структура и задачи региональных центров мониторинга и оптимизации питания населения

Fig. 1. Structure and goals of the Regional Centers for Monitoring and Optimizing Population Nutrition

- оценка распространенности алиментарных факторов риска и разработка адресных мер профилактики ХНИЗ;
- разработка и внедрение регионально ориентированных образовательных программ для населения в области здорового питания.

В каждом субъекте Федерации, подтвердившем участие в исследовании, создаются региональные центры мониторинга и оптимизации питания населения (РЦ).

Такие центры могут быть организованы на базе учреждений медицинского научного или образовательного профиля без изменения имеющейся структуры и образования нового юридического лица с привлечением сотрудников, заинтересованных в проведении научных работ, публикациях в рецензируемых научных журналах и выполнении диссертационных работ.

На начальном этапе в состав центра могут входить до 3 специалистов, задачи которых определены в соответствии с рис. 1.

Целевая группа обследуемых – взрослое трудоспособное население в возрасте от 18 до 65 лет.

Исследовательские задачи проекта направлены на получение достоверной статистической информации, отражающей:

- социально-экономические и поведенческие факторы, влияющие на обеспечение здорового питания взрослого населения в субъектах федерации;

- уровень индивидуального потребления пищевых продуктов, энергетической и пищевой ценности рациона питания, особенности формирования и состав продуктовой корзины;
- индивидуальные пищевой статус и физическое развитие обследуемой категории лиц;
- распространенность избыточной массы тела и ожирения;
- распространенность алиментарных факторов риска ХНИЗ;
- связь характера питания и образа жизни с отдельными показателями состояния здоровья.

В феврале 2024 г. стартует пилотное исследование в 2 субъектах Федерации (Луганская Народная Республика – РЦ на базе ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России и Новосибирская область – РЦ на базе ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора) с последующим масштабированием в Алтайском крае, Воронежской области, Красноярском крае, Омской области, Приморском крае, Республике Башкортостан, Республике Саха (Якутия), Республике Северная Осетия – Алания, Тюменской области и ряде других регионов.

Цифровая нутрициология

Одним из прорывных направлений развития науки о питании должна стать новая научная дисциплина –

цифровая нутрициология. Ее развитие нацелено на создание алгоритмов разработки персонализированных рекомендаций по питанию. Активное внедрение цифровых технологий во все сферы жизни и формирование государственных информационных ресурсов диктует необходимость автоматизации формирования рационов как для коллективов, так и для индивидуумов. Создание алгоритмов должно предусматривать цифровую трансформацию данных по показателям физического развития и пищевого статуса, физиологическим потребностям в пищевых и биологически активных веществах и энергии разных групп населения, цифровизацию химического состава отечественных пищевых продуктов, обеспечивать взаимозаменяемость компонентов и продуктов при составлении рационов.

В ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» создана компьютерная программа Научный Инструмент Анализа Питания (НИАП) [Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (НИАП) № 2023680849, дата регистрации 05.10.2023], которая предназначена для автоматической оценки фактического питания пациентов, разработки индивидуальных сбалансированных рационов в ручном и автоматическом режиме с использованием алгоритмов машинного обучения и генерации персонализированных рекомендаций. Программа может использоваться врачами различных специализаций в частных и государственных клиниках, нутрициологами и другими специалистами в сфере питания, а также в учреждениях, осуществляющих обучение этих специалистов. Программа обеспечивает сбор и сохранение данных пациента (антропометрические данные, анамнез, диет-анамнез, пищевой дневник), их автоматическую обработку и анализ. Программа генерирует сбалансированные рационы питания с учетом полученных данных пациента, химического состава продуктов и блюд, а также индивидуальные рекомендации и отчеты.

Отдельным направлением цифровой нутрициологии, требующим срочного развития, является повышение доступности и качества информации о химическом составе пищевых продуктов и ее оперативной актуализации. Совершенствование качества данных, представленных в таблицах химического состава, связано с установлением стабильности и взаимосвязей между макро- и микрокомпонентами, их влияния на сохранность, влияния физико-химических характеристик матрикса на пищевую ценность пищевого продукта, определением содержания минорных компонентов, разработкой соответствующих нормативных документов.

Химическая безопасность пищи

Установление молекулярных механизмов действия и метаболизма загрязнителей пищевой продукции природного и антропогенного происхождения и пищевых добавок, определение биомаркеров воздействия и обоснование регламентов их содержания в пищевой продукции, а также совершенствование

нормативно-методической базы оценки безопасности и контроля качества пищи, включая пищевую продукцию, полученную с использованием современных биотехнологий, в том числе генетически модифицированных организмов растительного, животного и микробного происхождения, геномной и белковой инженерии, синтетической биологии и нанотехнологии, были, есть и будут центральным звеном обеспечения безопасности пищи.

К числу наиболее опасных загрязнителей пищи относятся микотоксины (МТ) – метаболиты плесневых грибов, обладающие канцерогенным и общетоксическим действием. В настоящее время основной риск для здоровья человека связан с хроническим поступлением МТ с пищей. Появление МТ в продуктах обусловлено ростом и размножением токсигенных грибов родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* и *Alternaria*, которые инфицируют растения в период вегетации или развиваются на продовольственном сырье при хранении.

По данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО), четвертая часть продовольственного зерна в мире загрязнена МТ. Наряду с зерновыми продуктами МТ выявляют и в других группах растительной продукции массового потребления (в том числе орехи, овощи, фрукты, чай, специи, пряности). Переработка продовольственного сырья не позволяет добиться полного избавления от МТ, как правило, устойчивых к действию высоких температур.

Употребление содержащих МТ пищевых продуктов сопряжено с опасностью развития тяжелых заболеваний – микотоксикозов. Использование в пищу в середине XX в. в ряде регионов РСФСР и Казахстана продукции из перезимовавших в поле злаков, загрязненных фузариотоксинами, приводило к развитию алиментарной токсической алейкии (АТА), характеризующейся некротической ангиной и сепсисом на фоне тяжелых нарушений кроветворения. Важная роль в расшифровке и ликвидации вспышек АТА принадлежит Институту питания (ныне ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»): были идентифицированы подвиды грибов *Fusarium*, вызывающие заболевание, установлены механизмы приобретения ими токсичности при нахождении под снегом, подтверждена роль МТ в развитии АТА. В настоящее время гигиенические регламенты содержания МТ установлены в Технических регламентах Таможенного союза «О безопасности зерна» (ТР ТС 015/2011), «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011), «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012) и «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013).

Наиболее актуальные риски для здоровья населения РФ, обусловленные контаминацией МТ пищевых продуктов, связаны с географическим расширением ареала грибов-продуцентов МТ; появлением и распространением новых МТ и токсигенных штаммов плесневых грибов; сочетанным токсическим действием МТ.

Перспективные направления фундаментальных и прикладных научных исследований включают

разработку и внедрение экспресс-методов определения МТ и арбитражных методов анализа (в том числе мультидетекции) МТ; мониторинг содержания МТ в пищевой продукции; совершенствование молекулярных методов идентификации микромицетов; исследование видового ландшафта плесеней и спектра продуцируемых ими МТ в выращиваемых в России сельскохозяйственных культурах; токсиколого-биохимическую характеристику МТ, в том числе изучение сочетанного действия МТ (аддитивный/синергетический эффект); обнаружение и мониторинг биомаркеров поступления МТ с рационом; выявление новых МТ в пищевой продукции с оценкой риска для здоровья населения и обоснованием гигиенических регламентов; изучение условий, способствующих как накоплению, так и деградации МТ в пищевой продукции; создание и внедрение новых технологий производства пищевой продукции, ограничивающих рост плесеней и ее контаминацию МТ.

Биологическая безопасность пищи

К числу наиболее важных задач в сфере биобезопасности пищевой продукции относится необходимость противодействия вызовам в сфере новых агро- и пищевых биотехнологий и появлению потенциально опасных факторов, связанных с производством пищевых продуктов и ингредиентов нового вида (на основе микробного синтеза, в том числе с помощью генно-модифицированных микроорганизмов нового поколения), а также повсеместным внедрением пролонгированных сроков годности различных видов пищевой продукции.

В современных условиях наиболее актуальными направлениями гигиенических научных исследований, направленных на обеспечение биологической, и в частности микробиологической, безопасности пищи и разработку специфических мер профилактики для защиты здоровья населения РФ, являются:

- оценка микробиологических рисков, обусловленных появлением в пищевой цепи новых бактериальных и вирусных патогенов, эволюцией известных возбудителей пищевых инфекций и отравлений и ее форсированием антропогенными и техногенными факторами;
- обоснование мер, направленных на снижение рисков контаминации зерна и незерновых растительных продуктов микотоксигенными плесенями, в том числе продуцентами новых и эмерджентных МТ.

Действующая в настоящее время в Российской Федерации методическая база микробиологических исследований на все регламентированные показатели безопасности и качества продуктов полностью обеспечена официально утвержденными методами анализа и включает широкий спектр результатов работ, проведенных в этом направлении. Разработанные методы предназначены для детекции конкретных видов или групп микроорганизмов, в том числе с подтверждением

их родовой и видовой принадлежности путем биохимического, иммунологического, биологического тестирования разного уровня сложности.

Основная часть микробиологических методов (определение общего микробного числа, бактерий группы кишечных палочек, *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* и стафилококковых энтеротоксинов, *B. cereus*, *Enterococcus* spp., сульфитредуцирующих клостридий, *Vibrio* spp., бактерий рода *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Cronobacter* spp., *Campylobacter* spp., дрожжей, плесеней и др.) унифицирована, адаптирована и стандартизована относительно международно признанных методов (ISO, IDF, FDA и др.).

Анализ современной методологии и новых подходов к изучению ключевых таксономических и патогенетических свойств микроорганизмов послужил основой для разработки комплексных схем выделения и идентификации эмерджентных патогенов, включающих наряду с бактериологическими и иммунологическими тестами методы молекулярно-генетического анализа нового поколения, направленных на повышение эффективности лабораторной диагностики и развитие методической базы микробиологических исследований пищевых продуктов. В последние годы активно внедряются методы определения новых («эмерджентных») патогенов, в том числе использующие молекулярно-генетические и иммунологические методы анализа. Разработаны, адаптированы и стандартизованы комплексные методы и схемы исследования условно-патогенных и патогенных микроорганизмов – контаминантов пищевых продуктов, основанные на применении бактериологического, биохимического, иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Для решения наиболее актуальных задач в системе оценки биобезопасности пищевых продуктов ведущее место отводится использованию методов секвенирования нуклеиновых кислот, позволяющих выявить и описать нуклеотидные последовательности геномов как у отдельных микроорганизмов, так и метагеномные характеристики микробных сообществ в объектах окружающей среды, в организме человека и животных.

Анализ основных сфер применения секвенирования в пищевой микробиологии, биотехнологии и эпидемиологии показывает, что наиболее эффективными методами генотипирования и внутривидовой идентификации возбудителей инфекционных заболеваний с пищевым путем передачи являются мультилокусный (MLST, MLVA) анализ, который применяется для оценки патогенного потенциала и изучения механизмов эволюционной изменчивости бактериальных патогенов, приводящей к полиморфизму клональных линий и появлению штаммоспецифических различий, для мониторинга персистенции разных генотипов возбудителей на производстве и других объектах пищевой цепи. Нанопоровое секвенирование является перспективным для изучения бактериальных плазмид и локализации генов устойчивости полирезистентных бактерий. Полногеномный анализ позволяет выявлять детальные характеристики

возбудителей инфекционных заболеваний, включая некультивируемые и ранее неизвестные микроорганизмы, а также изучать особенности геномов прокариотов и эукариотов, факторы патогенности и механизмы регуляции экспрессии генов. Метагеномный анализ играет ведущую роль в обнаружении неизученных таксонов, некультивируемых и труднокультивируемых форм широкого спектра микроорганизмов. Важнейшим направлением метагеномики является изучение микробиома человека или животных, анализ взаимосвязей между кишечной микробиотой и метаболизмом, а также формированием пищевого статуса человека.

NGS-секвенирование имеет перспективы стать стандартной методологией в области безопасности пищевых продуктов для идентификации и характеристики патогенов, в том числе обладающих резистентностью к антимикробным препаратам и другим неблагоприятным воздействиям. Совершенствование существующих систем мониторинга, диагностики и быстрого оповещения на всех уровнях – от национальных до межгосударственных – позволит оценить пути циркуляции в среде обитания человека наиболее опасных возбудителей, создать электронные базы данных и актуализировать алгоритмы управления безопасностью и качеством пищевой продукции путем внедрения целенаправленных мероприятий по профилактике любых новых и вновь возникающих возбудителей пищевых токсикоинфекций для защиты здоровья населения РФ.

Микробиом как компонент здоровьесбережения

Микробиом человека и его наиболее многочисленная составляющая, ассоциированная с кишечником, является постоянно действующей сложноорганизованной экосистемой, определяющей множество функций организма хозяина. Состав его конкретных представителей, их взаимодействие с анатомическими структурами слизистой оболочки и метаболитный пул в просвете кишечника определяются иммунными и нутритивными потребностями организма человека в различные периоды жизни от рождения до старости, соответственно, и кишечный гомеостаз поддерживается поступлением определенного набора нутриентов, способствующих отбору тех видов микроорганизмов, которые обладают генетической способностью к метаболизации этих пищевых веществ, выживают и функционируют в создающейся среде.

Взаимосвязь состояния микробного сообщества кишечника и степени обеспеченности организма человека пищевыми и биологически активными веществами уже давно обуславливает необходимость интеграции знаний о микробиоме в концепцию питания.

С появлением принципиально новых молекулярно-генетических и биоинформационных технологий в различных областях человеческой деятельности открылись новые возможности и перспективы углубленного изучения микробиома и его функций. В этой сфере

ведущее место отводится использованию методов секвенирования нуклеиновых кислот, позволяющих выявить и описать нуклеотидные последовательности геномов как у отдельных микроорганизмов, так и метагеномные характеристики гетерогенных популяций с учетом их вариабельности, происхождения и распространности в различных биотопах.

В настоящее время в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» проводятся исследования, включающие:

- анализ современных данных и международного опыта изучения процесса формирования кишечной микробиоты в онтогенезе и на всех этапах развития организма;
- анализ характера взаимодействия микробиоты с пищевыми веществами с учетом ее индивидуальной, популяционной и нозологической вариабельности, иммуногенной, метаболической и регуляторной функций;
- изучение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у здоровых лиц и пациентов с алиментарно-зависимыми заболеваниями (ожирение, пищевая аллергия, синдром раздраженного кишечника), при повышенных физических нагрузках (спортсмены и др.), действии некоторых других факторов с использованием культуральных и ПЦР-методов.

Наиболее актуальными направлениями научных исследований кишечного микробиома являются: сравнительное изучение различных энтеротипов кишечного микробиома; изучение механизмов, способствующих восстановлению микрофлоры человека; диагностика различных заболеваний с использованием параметров микробиома; возможность использования этих данных для персонализированной медицины.

Специализированная пищевая продукция для профилактики и лечения алиментарно-зависимой патологии

Динамично изменяющиеся в последние годы мировые тенденции инноваций в области создания пищевых продуктов направлены на развитие технологий, обеспечивающих формирование сегментов новых видов продукции, отличительными особенностями которых являются заданные составы и свойства, определяющие пользу для здоровья и направленную физиологическую эффективность (специализированные пищевые продукты диетического профилактического и диетического лечебного питания), и ориентированы на решение междисциплинарного комплекса задач по их созданию.

Особенности состава конкретного вида специализированного пищевого продукта формируются во взаимосвязи с его целевым назначением на основании медико-биологических требований, учитывающих специфику питания населения в целом, его отдельных групп или конкретного человека. В зависимости от отмеченной

специфики разработка таких продуктов предусматривает различные уровни определения потребностей человека: от энерготрат до метаболома.

С учетом этих особенностей определяются задачи разработки, способы доказательства эффективности и условия использования специализированных пищевых продуктов с целью достижения максимального эффекта. В исследованиях продуктов диетического профилактического или диетического лечебного питания предметом оценки их эффективности является клинический эффект, в связи с чем инновационные исследования в сфере этой категории продукции связаны с созданием универсального подхода к разработке, использованию и оценке эффективности биологически активных веществ и содержащих их специализированных пищевых продуктов для коррекции метаболических нарушений.

Увеличение на рынке РФ доли пищевых продуктов профилактической направленности с заданными химическим составом и свойствами позволит решить проблему восполнения дефицита микронутриентов, снижения калорийности и увеличения пищевой плотности рациона, как в организованных коллективах, так и при индивидуальном потреблении.

В последнее время ассортимент такой продукции регулярно пополняется, однако ее разработка осуществляется производителями спонтанно, без учета целей популяционной профилактики, а также при отсутствии медико-биологического обоснования состава и заявленных свойств. Отдельного внимания требует необходимость возрождения отечественного производства специализированной пищевой продукции для диетического лечебного питания, в особенности энтерального и парентерального питания.

Неадекватная обеспеченность организма витаминами является одним из поддающихся изменению факторов риска развития многих возраст-зависимых патологий и ХНИЗ. Приоритетными дефицитами являются дефицит витаминов D и группы B, а также кальция, магния, йода и других микронутриентов. Восполнение недостатка в рационе перечисленных микронутриентов можно обеспечить путем включения в рацион обогащенных микронутриентами пищевых продуктов массового спроса, содержащих витамины специализированных пищевых продуктов, или приемом витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Частота регулярного приема ВМК недостаточна для улучшения микронутриентного статуса населения. Требуются разъяснительные мероприятия среди населения о роли микронутриентов в поддержании здоровья и использовании в питании ВМК и обогащенных пищевых продуктов.

Таким образом, очевидна потребность в формировании на государственном уровне комплексного подхода к созданию обогащенной и специализированной пищевой продукции, ВМК. Крайне актуальна и необходима разработка системы рекомендаций для пищевой индустрии, определяющей приоритеты развития отрасли

в задаче формирования рационов здорового питания и обеспечения населения всеми эссенциальными нутриентами, в первую очередь микронутриентами.

Новые источники пищевых веществ для формирования оптимальных рационов

Решение проблемы расширения ресурсного потенциала пищевой и перерабатывающей промышленности РФ, в том числе за счет использования инновационных пищевых ингредиентов из нетрадиционного сырья (насекомые, микроорганизмы, микроскопические грибы и др.) при производстве продукции с высоким содержанием полноценного легкоусвояемого белка, является важнейшим элементом реализации стратегии оптимизации питания населения РФ.

Насыщение рынка отечественной пищевой продукцией с заданным химическим составом и свойствами, во-первых, обеспечит импортозамещение целого ряда товаров, во-вторых, позволит оптимизировать питание населения в части восполнения дефицита белка и микронутриентов, снижения калорийности и увеличения пищевой плотности рациона, что наряду с реализацией образовательных программ послужит основой здоровьесбережения и улучшения качества жизни россиян.

Насекомые, согласно действующему в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) законодательству, являются продукцией нового вида, подлежащей государственной регистрации на основании данных о ее безопасности. В ЕАЭС требования к пищевой продукции и продовольственному сырью регламентированы Техническими регламентами Таможенного союза (ТР ТС 015/2011, ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011, ТР ТС 023/2011, ТР ТС 024/2011, ТР ТС 027/2012, ТР ТС 029/2012, ТР ТС 033/2013, ТР ТС 034/2013). Поскольку в настоящее время ни один из вышеперечисленных ТР ТС не содержит наименования такого вида пищевой продукции, как «продукция, полученная с использованием насекомых», не сформированы требования безопасности (включая санитарно-эпидемиологические, гигиенические и ветеринарные) к такой продукции, что затрудняет процедуру ее государственной регистрации.

Обеспечение возможности использования насекомых в пищу согласно законодательству ЕАЭС предполагает целый комплекс мер, включающих: во-первых, формирование требований безопасности к продовольственному сырью нового вида, полученному с использованием насекомых; во-вторых, создание надежной системы медико-биологической оценки безопасности продовольственного сырья нового вида, полученного с использованием насекомых; в-третьих, организацию эффективной системы контроля за продовольственным сырьем нового вида, полученным с использованием насекомых, на территории РФ.

В настоящее время ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» работает над научным обоснованием

гигиенических требований к безопасности продовольственного сырья, полученного из насекомых. Результаты будут использованы при разработке проекта изменений в Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов в части установления допустимых уровней токсичных элементов, пестицидов, антибиотиков, МТ, радионуклидов, нитратов и др., микробиологических и паразитологических показателей, а также для дальнейшего рассмотрения и последующего включения установленных нормативов в технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) в соответствии с Порядком разработки, утверждения, изменения и применения единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований и процедур, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 18.10.2016 № 109.

Согласно сложившейся в России практике, порядок проведения оценки безопасности такого сырья обобщают в единый методический документ (методические указания), который утверждает руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главный государственный санитарный врач РФ. Проведение оценки безопасности продовольственного сырья нового вида является обязательным этапом процедуры его государственной регистрации. В настоящее время ведется работа над проектом методических указаний, который впоследствии будет передан в Комиссию по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека для утверждения в установленном порядке.

Многoletний мировой и отечественный опыт в области мониторинга за генно-инженерно-модифицированной пищевой продукцией доказал целесообразность использования метода ПЦР в режиме реального времени, что позволяет рассматривать его в качестве основного при разработке системы контроля за пищевой продукцией нового вида, полученной с использованием насекомых. В настоящее время одним из направлений исследований ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» является разработка методов ПЦР в режиме реального времени для направленного определения целевых последовательностей ДНК насекомых в сложных матрицах (таких как многокомпонентные технологически обработанные пищевые продукты). Впоследствии эти методы, после проведения необходимых метрологических процедур, будут оформлены в документы (МУК, ГОСТ), регламентирующие проведение контроля за продовольственным сырьем нового вида, полученным с использованием насекомых.

Следует отметить, что ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с 2019 г. изучает насекомых, имеющих историю безопасного использования в пищу. Результаты исследований, проведенных на 3 поколениях крыс, свидетельствуют об отсутствии токсических и аллергенных

свойств у биомассы личинок черной львинки (*Hermetia illucens*). Комплексные исследования биологической ценности белка продемонстрировали его высокое содержание в биомассе личинки, сбалансированный аминокислотный состав и высокую биологическую ценность, что позволяет рассматривать *Hermetia illucens* в качестве перспективного источника полноценного пищевого белка.

Таким образом, к настоящему времени сформирован значимый научный задел, подтверждающий возможность безопасного использования продукции из насекомых в пищу. Разработка соответствующей нормативной и методической базы проводится в соответствии с планом научных исследований на 2023–2026 гг.

Консорциум «Здоровьесбережение, питание, демография» как наиболее эффективная форма реализации научных достижений

В сложившихся обстоятельствах возрастает роль науки, необходимо создавать новые прорывные наукоемкие технологии, направленные на решение наиболее актуальных задач в области питания, сельского хозяйства и производства пищевой продукции и продовольственного сырья.

Консорциум «Здоровьесбережение, питание, демография» был создан в сентябре 2021 г. под эгидой РАН на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с целью интеграции потенциала научных и образовательных учреждений в сфере медицины и агропромышленного комплекса (АПК) и координации совместной деятельности в соответствии с задачами и приоритетами государственной научно-технической политики и Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации.

Востребованность создания такой структуры определяется также Планом мероприятий по реализации Стратегии повышения качества пищевой продукции, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 19.04.2017 № 738-р, в частности, пунктом 23 Плана мероприятий «Разработка и реализация пилотных проектов для подготовки предложений по повышению заинтересованности предпринимательского сообщества в производстве пищевой продукции для здорового питания, в том числе со сниженным содержанием жира, сахара и соли, специализированной, функциональной и обогащенной пищевой продукции, органической продукции».

Основная цель и ожидаемый результат: создание отечественного производства обогащенной, а также специализированной пищевой продукции для диетического профилактического и диетического лечебного питания, обеспечивающей оптимизацию питания детей и взрослых как важнейшего фактора, укрепляющего здоровье.

Промышленное производство инновационных видов пищевой продукции с заданными составами

и свойствами базируется на результатах фундаментальных научных исследований в области современной нутрициологии, химии пищевых веществ, в том числе минорных биологически активных веществ пищи, пищевых технологий и биотехнологий, включая инновации в области технологического оборудования.

Сегодня в составе Консорциума около 60 участников. Научные организации – основные участники Консорциума: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН, ФГАНУ НИИХП, ФГАНУ «ВНИМИ», ФГБНУ «ФНЦ им. И.В. Мичурина». В числе промышленных партнеров, вошедших в состав Консорциума, Группа компаний «ЭФКО», АО «Молвест», АО ПП «Русский хлеб», Группа компаний «РУДО», ООО «Академия Т», ООО «Леовит нутрио», ООО «Пятигорский молочный комбинат», ООО НПХ «Амарант Агро» и другие предприятия, производственная деятельность которых ориентирована на продукцию здорового питания. В состав Консорциума входит также несколько отраслевых союзов и ассоциаций, в частности Союз производителей пищевых ингредиентов, Национальная ассоциация предприятий индустриальной аквакультуры, Национальная ассоциация производителей индейки и другие.

Для реализации цели и задач Консорциума «Здоровьесбережение, питание, демография» сформирована Комплексная программа научных исследований участников Консорциума. Программа учитывает специфику профессиональной деятельности научных учреждений и промышленных предприятий пищевого профиля, входящих в состав Консорциума, и корреспондируется с соответствующими направлениями Плана фундаментальных научных исследований.

Цель формирования Комплексной программы научных исследований Консорциума – создание комплексного научно-технического проекта полного инновационного цикла: от фундаментальных и поисковых исследований в области приоритетных направлений медицины, нутрициологии, безопасности пищи и биотехнологий, прикладных исследований по созданию технологий новых видов пищевой продукции и ингредиентов для всех групп населения РФ (детского, взрослого, пожилого и старческого возраста), пилотного производства опытных образцов, оценке их эффективности в модельных экспериментах и в условиях клиники, разработки инновационных технологий профилактики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний с применением таких продуктов до широкомасштабного производства и насыщения ими потребительского рынка РФ.

В настоящее время в рамках деятельности Консорциума проводятся следующие работы.

1. Разработка и производство отечественных обогащенных и специализированных пищевых продуктов, для детей разных возрастных групп, беременных и кормящих женщин, спортсменов, спецконтингентов, продукции диетического профилактического и диетического

лечебного питания, включая энтеральное и парентеральное, а также других видов продукции, обеспечивающей импортозамещение аналогов.

2. Внедрение многоуровневого подхода к диагностике нарушений питания в эпидемиологические исследования состояния питания и здоровья и программ популяционной профилактики неинфекционных заболеваний.

3. Разработка научно обоснованных рационов питания с интеграцией в них специализированной пищевой продукции для различных групп населения РФ (детского и взрослого, пожилого и старческого возраста) с учетом физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии.

4. Научное сопровождение процесса возрождения отечественного биотехнологического производства пищевых ингредиентов (витаминов, аминокислот, пищевых добавок, ферментных препаратов и др.).

5. Разработка дифференцированных образовательных программ по вопросам здорового питания для специалистов-медиков (врачей общей практики, диетологов, педиатров, гериатров и др.), специалистов пищевых и перерабатывающих предприятий АПК, а также просветительных программ для различных групп населения (родителей, лиц старше трудоспособного возраста и др.).

Для объединения усилий в получении, практической реализации и коммерциализации фундаментальных знаний и достижений прикладного характера в области высокотехнологичных производств новых видов пищевой продукции целевого назначения, включая отдельные виды специализированной пищевой продукции, организованы и активно развиваются коллаборации между научными организациями и предприятиями пищевой индустрии, совместная деятельность которых в формате комплексного научно-технического проекта полного инновационного цикла обеспечит синергический результат в достижении целевых показателей здоровьесбережения и повышения качества жизни российского населения в условиях реализации стратегии импортозамещения и самообеспечения.

Развитие многоуровневого образовательного кластера по вопросам здорового питания

В условиях повышения благосостояния, увеличения доступности и разнообразия ассортимента, активной и даже агрессивной рекламы пищевой продукции с высоким содержанием критически значимых нутриентов (соли, добавленных сахаров, жира), признавая на декларативном уровне важность здоровья, большинство населения в реальной жизни пренебрегает возможностями сохранения здоровья и рисками его потери. Нездоровые пищевые привычки закладываются у детей в семье и школе, и дети, в свою очередь, став взрослыми, с большой вероятностью сохраняют пищевое поведение, сформированное в детстве, сталкиваются с семейными

заболеваниями: ожирением, гиперлипидемией, артериальной гипертензией, СД 2 типа и др. Поэтому рост распространенности избыточной массы тела и ожирения может быть сдержан только за счет резкого повышения уровня образования населения в вопросах здоровья, культуры питания, приверженности здоровому образу жизни.

Анализ данных эпидемиологических исследований позволяет выделить несколько факторов, негативно влияющих на формирование осознанной необходимости питаться правильно:

- преобладание моделей неадекватного питания внутри семьи и общества;
- недостаточный уровень образованности населения в вопросах здорового питания;
- недостоверная и некорректная, противоречивая информация о питании в средствах массовой информации;
- активная реклама и широкий ассортимент пищевой продукции с избыточным содержанием критически значимых нутриентов.

В решении проблемы сохранения здоровья, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни населения на первый план выходит разработка и скорейшее внедрение **многоуровневой системы образовательных программ для населения в области питания**, реализуемых на всех этапах жизни человека от раннего детства до пожилого и старческого возраста. Особое внимание должно быть уделено питанию в периоды высокого риска – подготовка к беременности, беременность и кормление грудью, детский возраст, переходные периоды от юности к взрослой жизни и от взрослой жизни к старости. Необходимо сформировать у населения представление о пищевой ценности основных групп пищевых продуктов, правилах формирования здорового рациона, воспитать осознанное понимание связи между питанием и состоянием здоровья сегодня и в будущем. Ключевую роль приобретают сознательное самоограничение и саморегулирование в вопросах питания.

Высокая популярность темы здорового питания в средствах массовой информации и возможность легкого заработка привлекают множество непрофессионалов, советы которых могут навредить здоровью. Поэтому важно, чтобы к разработке образовательных программ и непосредственно к обучению были привлечены высококвалифицированные специалисты в области нутрициологии, диетологии, гигиены и биохимии питания.

Во исполнение Указа Президента РФ от 25.04.2022 № 231 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия науки и технологии», национальных проектов «Образование» и «Демография», приказа Минздрава России от 15.01.2020 № 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года» требуется развитие приоритетных направлений популяризации науки,

обеспечивающих повышение доступности информации о здоровом питании, в том числе путем разработки и реализации специальных образовательных программ.

Приказом Роспотребнадзора от 24.03.2020 № 186 утверждена «Концепция создания обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания», целью которой является внедрение разработанных на основании данных научных исследований образовательных программ по вопросам здорового питания в практику. Для этих целей созданы 4 научно-методических и образовательных центра по вопросам здорового питания, функционирует ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения».

В рамках этого приказа в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» разработана «Обучающая (просветительская) программа по вопросам здорового питания для взрослого населения всех возрастов, в том числе беременных и кормящих женщин, лиц пожилого и старческого возраста, лиц с повышенным уровнем физической активности» [утверждена приказом Роспотребнадзора от 07.07.2020 № 379 «Об утверждении образовательных (просветительских) программ по вопросам здорового питания»].

В то же время, несмотря на то что вопросами просвещения в области здорового питания в нашей стране занимаются центры профилактики, центры здоровья (и существующие в них кабинеты здорового питания), а также специально созданные консультативно-диагностические центры «Здоровое питание», сведения от них получают только 11,7% россиян, а для большинства населения источником информации о здоровом питании являются средства массовой информации (газеты, журналы, теле- и радиопередачи, интернет-сайты).

Решить данную проблему призвана системная деятельность, направленная на создание и поддержание информационной среды, способствующей формированию осознанной потребности вести здоровый образ жизни и соблюдать принципы здорового питания.

С этой целью на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» сформирован **образовательный кластер «Здоровое питание»** как механизм здоровьесбережения детского и взрослого населения РФ.

Образовательный кластер «Здоровое питание», созданный на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», объединяет 5 профильных кафедр ведущих вузов страны:

- кафедра гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (1994 г.);
- кафедра диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (1973 г.);
- кафедра гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (2012 г.);

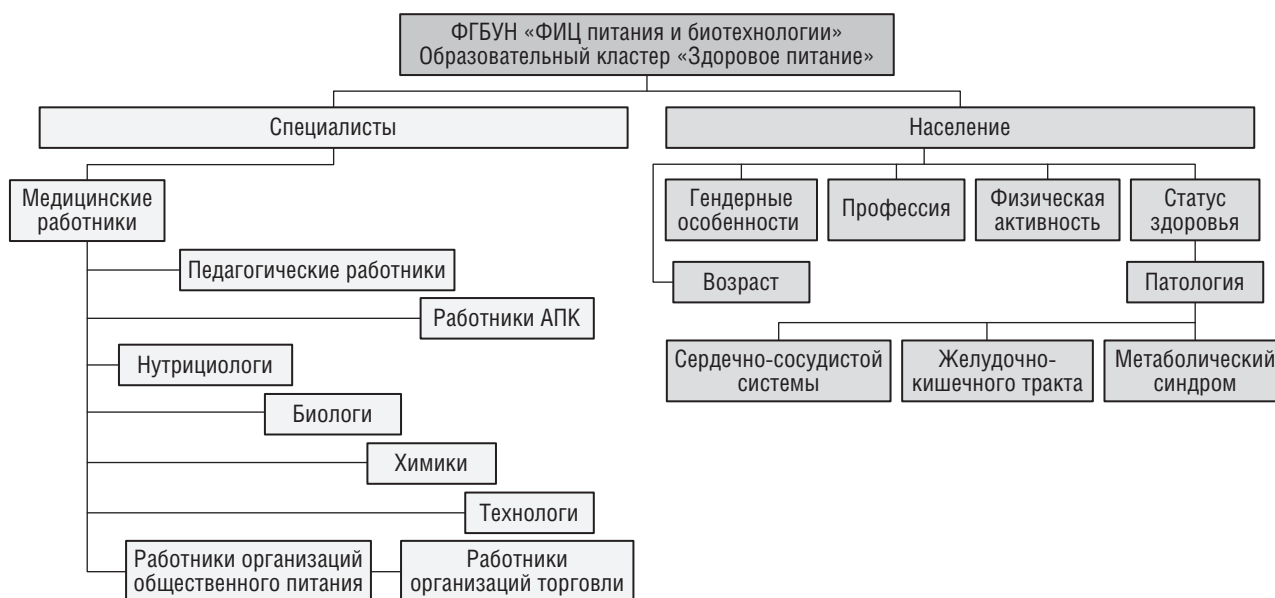


Рис. 2. Образовательные программы в области нутрициологии и диетологии для специалистов и населения

Fig. 2. Educational programs in the field of nutrition and dietetics for specialists and population

- кафедра факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (2016 г.);
- кафедра экологии и безопасности пищи Института экологии ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы (2023 г.).

Сюда же входят и научные ресурсы филиалов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»:

- НИИ пищевых концентратной промышленности и специальной пищевой технологии;
- НИИ детского питания;
- ВНИИ пищевой биотехнологии;
- Бирюлевский экспериментальный завод;
- Клиника лечебного питания.

В настоящее время выделяют несколько **направлений реализации образовательных программ**:

1) Информационное (или пропаганда здорового питания) – обеспечение высокого качества доступной и легко понимаемой для любого нуждающегося в ней информации в области здоровья; трансляция медицинских и гигиенических знаний всеми средствами, и в первую очередь средствами массовой информации (газеты, журналы, радио, телевидение, сайты и т.д.).

2) Образовательное – разработка и реализация программ воспитания и обучения правилам здорового питания для разных групп населения и специалистов.

3) Координационное – объединение деятельности различных общественных групп и структур, усилия которых направлены на поддержку политики здорового питания и постановку его проблем на повестку дня политиков и других лиц, принимающих решение в процессе выработки ими решений, способствующих сохранению здоровья.

4) Педагогическое – непосредственное участие специалистов по образовательной деятельности в разработке и реализации индивидуальных или групповых программ в области здорового питания профилактической направленности, технологий оценки уровня персонализации и его коррекции, методов прогностического скрининга и т.д. Все системы обучения в области здорового питания подразделяются в зависимости от целевых аудиторий на общие (для населения) и специальные – для специалистов в области питания: медицинских работников, педагогов, работников АПК, пищевых производств и общественного питания (рис. 2).

Общие образовательные программы – это система государственных, общественных и медицинских мероприятий, направленных на распространение среди населения знаний и навыков, необходимых для охраны и укрепления здоровья, предупреждения болезней, сохранения активного долголетия, высокой работоспособности, воспитания здоровой смены.

В ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» разработано большое количество образовательных программ, а также проведено и проводятся многочисленные просветительские мероприятия в области здорового питания для специалистов и для всего населения, в том числе его различных групп (детей и подростков, беременных и кормящих женщин, лиц пожилого и старческого возраста, спортсменов и др.), в которых отдельным разделом представлены вопросы профилактики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний с помощью питания.

Центр активно сотрудничает с телевизионными каналами («Первый канал», «Россия 1», «Россия К», «Россия 24», ОТР, «ТВ Центр», НТВ, «РЕН-ТВ», ТВ-3,

«Пятница», «Мир» и «Звезда»), печатными изданиями («Известия», «Аргументы и факты», «Московский комсомолец», «Комсомольская правда», «Коммерсант», «7 дней» и др.); информационными агентствами («Научная Россия», «РИА Новости», «Интерфакс», ИТАР-ТАСС), радиовещательными компаниями («Радио Россия», «Радио 1» и т.д.). Ежемесячно Центр получает несколько сотен запросов от средств массовой информации на комментарии, интервью экспертов.

Образовательные и просветительские программы для различных групп населения представлены на сайте ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (<https://www.iop.ru>).

Ведущая роль в инициации, координации, организации и формировании федеральных и региональных программ, контроле за их выполнением, планировании в рамках программ исследований по изучению питания и здоровья населения, правильном выборе методов и показателей принадлежит медицинским работникам и прежде всего специалистам в области питания, санитарным врачам и организаторам здравоохранения и социального развития. От их знаний, навыков и умений в этой области во многом зависит улучшение питания и здоровья населения регионов, а следовательно и страны в целом.

Образовательная деятельность в форме кластера создает условия для формирования общероссийской системы образования в области здорового питания населения Российской Федерации.

Ресурсы и квалификация участников кластера, объединившего научный потенциал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и образовательные возможности профильных кафедр ведущих вузов страны, позволяют эффективно решать задачи, которые стоят перед системой образования специалистов: нутрициологов, врачей, профессорско-преподавательского состава медицинских вузов, педагогов и тренеров спортивных школ, фитнес-тренеров, работников пищевой индустрии, аспирантов и ординаторов.

Для специалистов разработаны 3 программы дополнительного образования – курсы повышения квалификации «Актуальные вопросы здорового и лечебного питания», «Вопросы диетологии и нутрициологии» и «Спортивное питание: теория и практика».

Для предприятий общественного питания Центром изданы сборники технических нормативов, предназначенные для всех форм хозяйствования, обеспечивающих питание обучающихся в образовательных учреждениях различных типов, общественное и диетическое питание, питание спортсменов.

В рамках образовательной деятельности для специалистов в области здорового и лечебного питания выпускаются монографии, руководства, методические пособия, научные статьи, проводятся лекции, вебинары, семинары, круглые столы, практические занятия.

Одним из важнейших направлений реализации государственной политики здорового питания населения России является научно обоснованное формирование

и эффективная реализация федеральной и региональной политики и программ в области образования.

Успешная реализация федеральных и региональных программ образовательного кластера «Здоровое питание» – необходимое условие повышения качества жизни и здоровья населения. Мониторинг питания на местах (в регионах, отдельных населенных пунктах или среди контролируемых групп организованного населения и др.) позволяет определить конкретные направления и стратегию действий, создавать федеральные и региональные программы по их реализации для устранения главных недостатков в питании, что обеспечивает при минимальных экономических затратах если не полное исключение, то существенное снижение риска развития алиментарно-зависимых заболеваний.

Формирование федеральных и региональных программ должно быть основано на государственной политике здорового питания населения России с учетом местных климатогеографических, этнических, религиозных, экономических и иных особенностей регионов. С учетом статуса и потенциала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» образовательная деятельность сконцентрирована на федеральном уровне (рис. 3).

Решение сложной и многоплановой задачи по методическому обеспечению, координации многочисленных субъектов требует совместной работы с органами исполнительной власти: Минобрнауки России, Минздрава России, Минсельхоза России, Минпросвещения России, Роспотребнадзора, РАН, РНФ и др.

Разработка системы образовательных направлений должна быть апробирована на федеральном уровне, а затем внедряться на региональный уровень.

Важнейшими предпосылками формирования региональной политики должны являться осознание медицинскими работниками того, что они способны добиться успеха лишь в содружестве со всеми структурами региона, имеющими отношение к обеспечению населения продовольствием, – сельского хозяйства, пищевой промышленности, торговли пищевыми продуктами, общественного питания, охраны окружающей среды. Выполнение этих очень непростых задач невозможно без прямого участия средств массовой информации, учреждений образования и, конечно же, региональных органов законодательной и исполнительной власти. Задачи всех партнеров должны быть согласованы и отражены в конкретных пунктах региональных программ, что в значительной степени обеспечивает их эффективность.

Особое внимание планируется уделять просвещению тех, кто профессионально формирует повестку дня в общественном информационном пространстве – журналистов и блогеров – лидеров мнений, чья аудитория насчитывает миллионы телезрителей, радиослушателей и пользователей сети Интернет.

На рис. 4 представлены образовательные центры «Здоровое питание», организованные в 5 федеральных округах: Центральном, Южном, Приволжском, Сибирском и Дальневосточном.

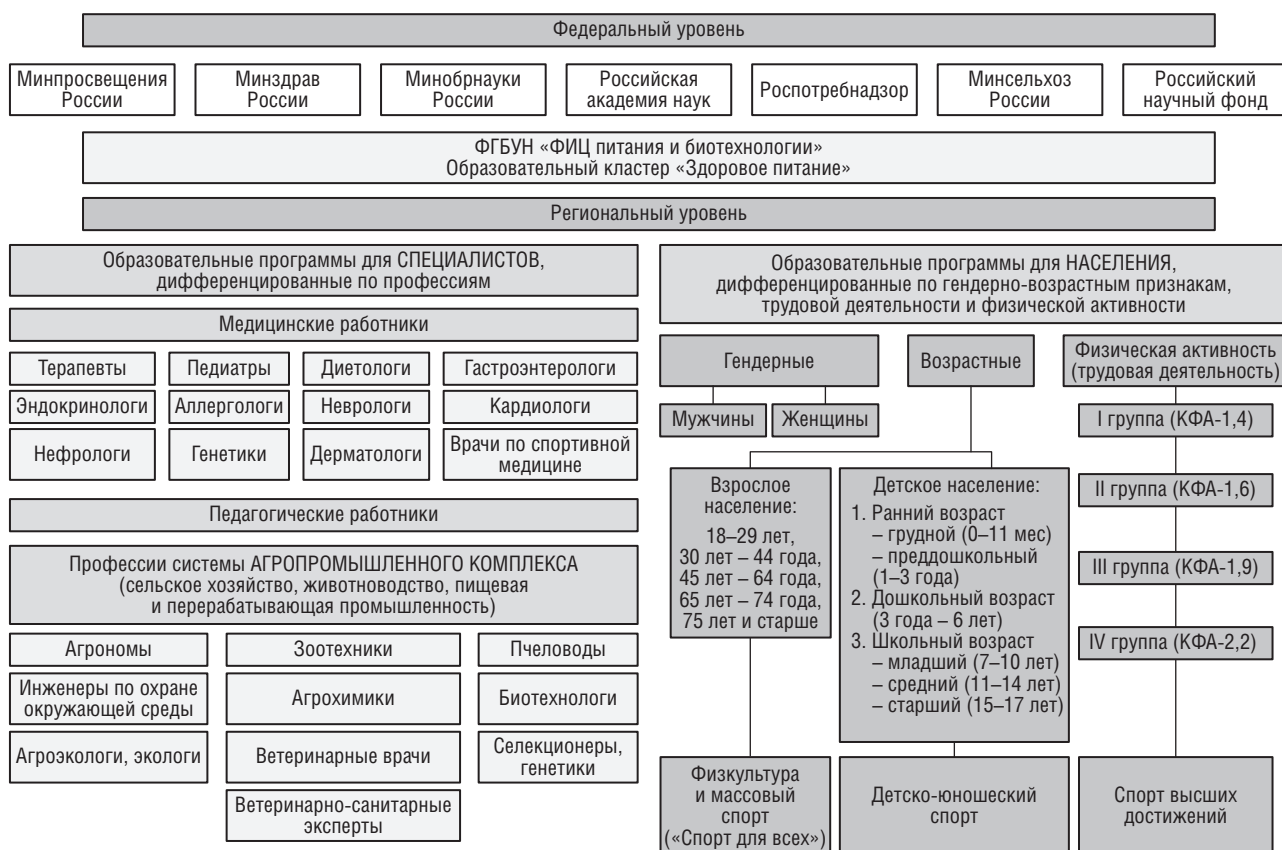


Рис. 3. Схема формирования региональной политики и программ образовательного кластера «Здоровое питание»

Fig. 3. Scheme for the formation of regional policies and programs of the educational cluster “Healthy Nutrition”

Для разработки стратегии, позволяющей решить поставленную региональной программой цель, необходимо:

- составить план действий по обеспечению населения региона или отдельных его групп необходимыми, но дефицитными в питании пищевыми веществами путем увеличения и совершенствования производства и закупок высококачественных и безопасных пищевых продуктов, в том числе обогащенных, и биологически активных добавок к пище;
- согласовать возможности выполнения плана действий с заинтересованными партнерами;
- определить уровень достижения результатов, на который можно рассчитывать при выполнении плана действий, предусмотренных в региональной программе. При конкретизации стратегии необходимо рассматривать альтернативные варианты и выбрать тот, который реальнее и эффективнее, в том числе и в финансовом отношении.

Таким образом, реализация **системного подхода к образованию населения в области здорового питания** позволит научить осознанному выбору пищевых продуктов, сделает выбор в пользу здорового рациона более легким и, в итоге, привычным для потребителей.

Заключение

Для достижения национальных целей развития Российской Федерации на период до 2030 года необходимо считать **перспективными следующие направления:**

- развитие фундаментальных научных исследований в области **установления молекулярных механизмов действия и метаболизма загрязнителей** пищевой продукции природного и антропогенного происхождения и пищевых добавок, определения биомаркеров воздействия и **обоснования регламентов их содержания** в пищевой продукции, а также **разработка высокочувствительных, селективных и прецизионных аналитических методов** обнаружения, идентификации и количественного определения новых и потенциально опасных контаминантов;
- дальнейшее **совершенствование законодательной, нормативной и методической базы обеспечения качества и безопасности пищевой продукции**, ее гармонизация, продвижение и защита национальных интересов Российской Федерации как на уровне ЕАЭС, так и на уровне ВТО (Комиссия Кодекс Алиментариус ФАО/ВОЗ);
- **реализация исследовательского проекта «Российский эпидемиологический мониторинг**

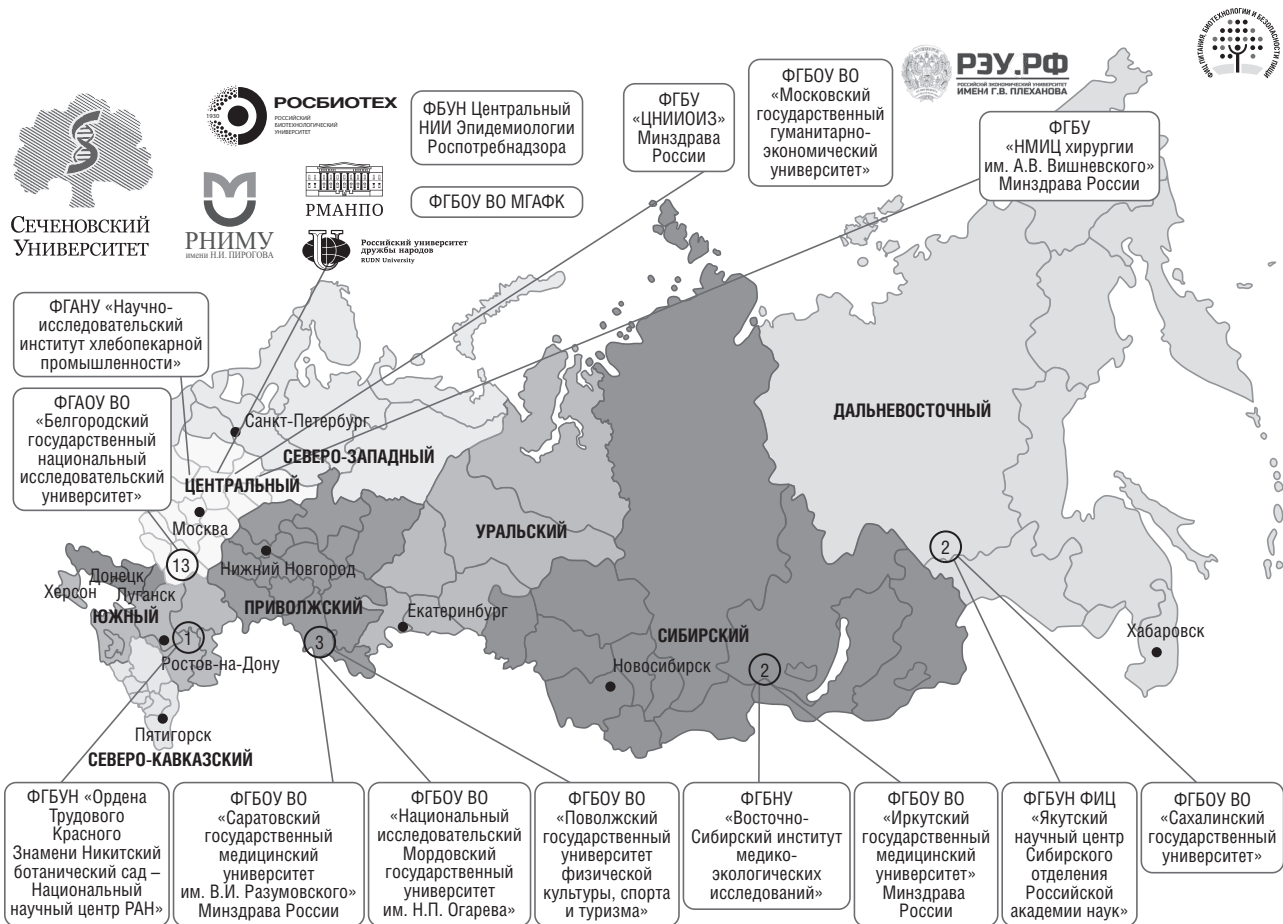


Рис. 4. Образовательные центры «Здоровое питание»

Fig. 4. Educational Centers "Healthy Nutrition"

питания взрослого населения», направленного на повышение качества жизни, оптимизацию питания и укрепление здоровья различных групп населения в субъектах РФ;

- **увеличение на рынке Российской Федерации доли пищевых продуктов профилактической направленности** с заданным химическим составом и свойствами, направленных на снижение потребления жира, сахара и соли, восполнение дефицита микронутриентов, снижение калорийности и увеличение пищевой плотности рационов, а также формирование на государственном уровне

комплексного подхода к созданию обогащенной и специализированной пищевой продукции;

- **разработка и скорейшее внедрение многоуровневой системы образовательных программ для населения в области питания**, реализуемых на всех этапах жизни человека от раннего детства до пожилого и старческого возраста;
- **координация всех научных исследований в стране по медицинским проблемам питания**, направленная на создание новых прорывных наукоемких технологий, включая развитие новой научной дисциплины – **цифровой нутрициологии.**

Сведения об авторах

Тутельян Виктор Александрович (Victor A. Tutelyan) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tutelyan@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Никитюк Дмитрий Борисович (Dmitry B. Nikityuk) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nikityuk@ion.ru, dimitrynik@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

Для корреспонденции

Павлова Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

Адрес: 428015, Российская Федерация, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15

Телефон: (927) 859-95-28

E-mail: flavonoid@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9976-7866>

Павлова С.И.

Роль микробиоты и флавоноидов в поддержании баланса хелперных и регуляторных Т-лимфоцитов, ассоциированных с иммунным барьером кишечника

The role of microbiota and flavonoids in maintaining the balance of helper and regulatory T-lymphocytes associated with the intestinal immune barrier

Pavlova S.I.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, г. Чебоксары, Российская Федерация

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428015, Cheboksary, Russian Federation

Желудочно-кишечный тракт выполняет функцию барьера, представленного динамичными и взаиморегулируемыми компонентами (микробным, химическим, физическим, иммунным) для избирательного проникновения просветного содержимого во внутреннюю среду организма. С точки зрения иммунологии, даже в физиологическом состоянии эпителий кишечной стенки находится в состоянии слабо выраженного воспаления, что объясняется постоянной готовностью иммунной системы к реагированию.

Цель обзора – анализ современных данных о становлении микробного и иммунологического барьеров, иммунологической толерантности к микробиоте и возможной роли флавоноидов в этих процессах.

Материал и методы. Поиск литературы проводили с помощью библиотечных платформ PubMed, ResearchGate, eLIBRARY преимущественно за последние 10 лет по ключевым словам: flavonoid, gut microbiome/microbiota, Th17, Treg, ROR, immunity, segmented filamentous bacteria.

Результаты. При иммунном ответе значительная роль в поддержании барьерной функции кишечника отводится Т-лимфоцитам-хелперам 17-го типа (Th17). Микробиом кишечника является ключевым элементом в становлении иммунного барьера. Дифференцировка Th17 в кишечнике полноценно запускается комменсалами (по-видимому, основная роль принадлежит сегментированным нитчатым бактериям) после отлучения младенца от груди и начала

Финансирование. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Павлова С.И. Роль микробиоты и флавоноидов в поддержании баланса хелперных и регуляторных Т-лимфоцитов, ассоциированных с иммунным барьером кишечника // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 22–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-22-32>

Статья поступила в редакцию 28.09.2023. Принята в печать 19.01.2024.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Pavlova S.I. The role of microbiota and flavonoids in maintaining the balance of helper and regulatory T-lymphocytes associated with the intestinal immune barrier. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 22–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-22-32> (in Russian)

Received 28.09.2023. Accepted 19.01.2024.

прикорма. Провоспалительные Th17-эффекторы в кишечнике контролируются противовоспалительными регуляторными T-лимфоцитами (Treg). В последние годы установлено, что, несмотря на противоположные функции регуляторных клеток и эффекторных Th17, их дифференцировка имеет сходство и характеризуется экспрессией общего транскрипционного фактора ROR. Основную часть периферических регуляторных лимфоцитов кишечника составляет популяция, стабильно экспрессирующая не только FOXP3, но и ROR γ t. Флавоноиды, являющиеся вторичными метаболитами растений полифенольной структуры, способны ингибировать внутриклеточные киназы, а вследствие этого влиять на активацию и реализацию функций иммунокомпетентных клеток. Некоторые флавоноиды способствуют экспрессии ROR γ t и способны, по-видимому, репрограммировать эффекторный фенотип клеток Th17, снижая их патогенность.

Заключение. Понимание взаимодействий между микробиотой, иммунными клетками и факторами, участвующими в их регуляции, которые имеют решающее значение для поддержания толерантности, может способствовать прогрессу в профилактике и терапевтических подходах к лечению иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: T-лимфоциты-хелперы 17-го типа; регуляторные лимфоциты; кишечный барьер; микробиом; флавоноиды

The gastrointestinal tract is a barrier, represented by dynamic and mutually regulating components (microbial, chemical, physical and immune) for the selective penetration of luminal contents into the internal environment. From the point of view of immunologists, even in a physiological condition, the epithelium of the intestinal wall is in a state of mild inflammation, which is explained by the constant invasion of antigens (food, microbial) and, in turn, the constant readiness of the immune system to respond.

The purpose of this review was to analyze information about the formation of microbial and immunological barriers, immunological tolerance to microbiota and the possible role of flavonoids in this.

Material and methods. The literature search was carried out using PubMed, ResearchGate, Elibrary databases mainly for the last 10 years, using the following keywords: flavonoid, gut microbiome/microbiota, Th17, Treg, ROR γ t, immunity, segmented filamentous bacteria.

Results. During the immune response, a significant role in maintaining the intestinal barrier function is assigned to helper T lymphocytes type 17 (Th17). The intestinal microbiome is a key element in the formation of the immune barrier. Th17 differentiation in the intestine is fully triggered by commensals (apparently, the main role belongs to segmented filamentous bacteria) after weaning and the start of complementary feeding. Pro-inflammatory Th17 effectors in the gut are controlled by anti-inflammatory regulatory T-cells (Treg). In recent years, it has been established that despite the opposing functions of regulatory cells and effector Th17 cells, their differentiation is similar and is characterized by the expression of the common transcription factor ROR γ t. The main part of the peripheral regulatory lymphocytes of the intestine is a population that stably expresses not only FOXP3, but also ROR γ t. Flavonoids, which are plant secondary metabolites of the polyphenolic structure, are able to inhibit intracellular kinases and, as a result, influence the activation and implementation of effector functions of immunocompetent cells. Some flavonoids promote ROR γ t expression and appear to be able to reprogram the effector phenotype of Th17 cells, reducing their pathogenicity.

Conclusion. Understanding the interactions between the microbiota, immune cells, and factors involved in their regulation, which are critical for the maintenance of tolerance, may facilitate progress in the prevention and therapeutic approaches to treat immunoinflammatory and autoimmune diseases.

Keywords: T-helper 17 lymphocytes; regulatory T lymphocytes; gut barrier; microbiome; flavonoids

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека представляет собой барьер между просветным содержимым и внутренней средой организма. Этот барьер можно разделить на несколько составляющих: микробный, химический, физический и иммунный – тесно взаимосвязанных и определяющих формирование целостной анатомо-функциональной системы.

Физический барьер состоит из монослоя эпителиальных клеток с плотными межклеточными контактами и толстого слоя плотной слизи. Кишечный тракт взрослого индивида является активным иммунным органом, в котором иммунных клеток больше, чем где-либо еще в организме (пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы). Первые иммунные клетки, как

компонент иммунного барьера, начинают заселять ЖКТ плода уже на 6-м месяце беременности [1]. При этом иммунный барьер устанавливается в непосредственном взаимодействии со становлением микробиологического барьера: это происходит в период введения прикорма и затем отлучения от грудного вскармливания [1]. Эти динамичные и взаиморегулируемые барьеры необходимы для избирательного проникновения просветного содержимого в собственную пластинку слизистой и во внутреннюю среду. С точки зрения иммунологии, даже в физиологическом состоянии кишечная стенка (эпителий) находится в состоянии слабо выраженного воспаления, что объясняется постоянным вторжением антигенов (пищевых, микробных) и, в свою очередь, постоянной готовностью иммунной системы к моментальному эффективному реагированию. Некоторые ученые рассматривают возможность проживания большого количества видов симбионтных бактерий на слизистых как отдельную и независимую функцию иммунной системы – акцептивную [2], приводя данные по сопоставлению эффекторных звеньев протективного (защита от патогенов) и акцептивного (взаимодействие с комменсалами) иммунитета, отмечая, что отличием акцептивного иммунитета от протективного является отсутствие воспаления.

Функционирование иммунологического барьера, происходящее на уровне эпителия и собственной пластинки слизистой, реализуется за счет механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Клетки врожденного иммунитета способны моментально распознавать «универсальное микробное чужое» с помощью паттерн-распознающих рецепторов (рецепторов врожденного иммунитета, экспрессирующихся эпителиальными и специализированными антиген-презентирующими клетками), а адаптивный иммунный ответ основан на распознавании индивидуальных антигенных макромолекул. В слизистой оболочке кишечной трубки присутствуют плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулин А (IgA), интраэпителиальные лимфоциты и $\gamma\delta$ T-лимфоциты. Накопление этих иммунных клеток в слизистой регулируется микробиотой, которая усиливает барьерную функцию слизистой оболочки, обеспечивая иммунную защиту в отношении патогенов и одновременно поддерживает иммунный гомеостаз. CD4⁺-T-лимфоциты – хелперы эпителия и собственной пластинки слизистой кишечника играют решающую роль в реализации иммунного ответа: дифференцировка с формированием адаптивных эффекторных субпопуляций с уникальными функциональными возможностями. Кроме того, $\gamma\delta$ T-клетки собственной пластинки слизистой кишки дифференцируются с формированием значительного количества T-клеток, продуцирующих интерлейкин (ИЛ) 17 [3, 4].

Иммунной системе ЖКТ приходится выполнять противоположные функции: с одной стороны, оставаться способной реагировать на патогены и их продукты, а с другой стороны, поддерживать состояние толерантности к микробам-комменсалам. Поддержание

иммунологической толерантности к антигенам микробиоты кишечника обеспечивается клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета: продукция слизи и антибактериальных пептидов, противовоспалительных факторов, секреторного IgA. Следует подчеркнуть, что состояние иммунологической толерантности в значительной степени реализуется при участии T-регуляторных лимфоцитов (Treg), созревающих в тимусе и индуцированных на периферии, которые ингибируют воспаление, развитие аутоиммунных и аллергических состояний.

Постоянно взаимодействуя с микробами, активными компонентами пищи, иммунная система кишечника обеспечивает хрупкий баланс между поддержанием иммунной толерантности и воспалительным иммунным ответом в отношении микробных антигенов. Нарушение этого баланса может приводить к сбою иммунной регуляции и возникновению иммуновоспалительных/аутоиммунных заболеваний. Касаясь механизмов этого тонкого баланса, в последние годы пристальное внимание сконцентрировано на двух противоположных популяциях лимфоцитов: провоспалительных хелперных лимфоцитах-эффекторах 17-го типа (Th17) и периферических Treg. Для обеих субпопуляций характерна экспрессия транскрипционного фактора ROR γ t [4–9]. Открытие регуляторных клеток, экспрессирующих ROR γ t (ROR γ t⁺Treg), характерных для барьерных тканей, привело к формированию стратегии воздействия на патогенные ROR γ t-экспрессирующие Th17-клетки с целью репрограммирования их и приобретения регуляторной функции ROR γ t⁺Treg. Известно, что растительные полифенольные соединения (флавоноиды) способны индуцировать транскрипционный фактор ROR γ t в различных CD4⁺-T-клетках.

В связи с этим **целью** обзора стал анализ современных сведений о становлении микробного и иммунологического барьеров, иммунологической толерантности к микробиоте и возможной роли флавоноидов в этих процессах.

Материал и методы

Поиск литературы проводили с помощью библиотечных платформ PubMed, ResearchGate, eLIBRARY преимущественно за последние 10 лет по *ключевым словам*: flavonoid, gut microbiome/microbiota, Th17, Treg, ROR, immunity, segmented filamentous bacteria.

Созревание иммунологического барьера нуждается в стимуляции бактериями

ЖКТ населен разнообразной мутуалистичной микробной флорой, которая известна как микробиом. У взрослого человека количество собственных клеток и численность бактерий микробиома характеризуется практически одинаковым порядком (10^{13}), а масса микробиома кишечника составляет около 0,2 кг [10]. Показано,

что нарушения состава микробиома тесно связаны с различной патологией организма хозяина: аллергическими [11], аутоиммунными [12], сердечно-сосудистыми заболеваниями [13], сахарным диабетом 2 типа [14]. На моделях безмикробных мышей было показано, что отсутствие бактерий-комменсалов приводит к снижению иммунитета и жизнеспособности экспериментальных животных [15].

Заселение и формирование относительно постоянного состава микробиома происходит в течение первых 3 лет жизни, его изменение зависит от способа рождения, наличия грудного вскармливания, приема антибиотиков и воздействия других факторов [16, 17]. Например, естественные вагинальные роды коррелируют с повышенным уровнем бактероидов (например, *B. fragilis*), грудное вскармливание приводит к увеличению относительной численности бифидобактерий, а его прекращение – бактерий типа фирмикутов (класса *Clostridia*) [18, 19].

Колонизация микробиотой хозяина-млекопитающего запускает различные физиологические адаптационные механизмы, необходимые для созревания иммунной системы и поддержания взаимовыгодных отношений с микробиотой. Иммунная система эволюционировала во взаимодействии с микробиотой, что привело к развитию целого дерева иммунологических решений, среди которых воспалительная реакция является лишь одной из ветвей [4]. Формирование и функции клеток иммунной системы критически зависят от разнообразного набора микробных метаболитов. Микробиота участвует как в метаболизме субстратов, поступающих с пищей, так и производит вещества, которые влияют на иммунную систему кишечника. Например, бактерии ферментируют пищевые волокна с образованием короткоцепочечных жирных кислот, преобразуют первичные желчные кислоты во вторичные, обладающие противовоспалительными свойствами, могут метаболизировать пищевой триптофан с образованием индоллов, а аргинин – до полиаминов, что способствует формированию барьерной функции эпителия [20].

Микробы-комменсалы являются эволюционным партнером человека, иммунная система которого формируется, используя различные инструменты для их распознавания [4]. Однако большинство комменсалов обитает в просвете кишки, пространственно отделенном от иммунной системы хозяина. Поэтому считается, что для запуска развития нормальной иммунной системы слизистой кишки необходима колонизация микробами, которые способны проникать через слой слизи и плотно контактировать с эпителием, практически не вторгаясь в организм хозяина. К таким микробам причисляют сегментированные нитчатые бактерии (СНБ). Плотное контактирование СНБ с поверхностью эпителия кишечника характеризуется мощным иммуностимулирующим потенциалом, вызывая дифференцировку Т-лимфоцитов-хелперов. Колонизация кишечника СНБ безмикробных животных приводит к развитию различных популяций лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg),

подобно колонизации сложной микробиотой, но с преобладанием Th17, так что кишечный барьер (как и другие внешние барьеры) является привилегированным местом для Th17.

СНБ – анаэробные спорообразующие комменсалы, генетически родственные клостридиям, характеризующиеся уникальной морфологией: нити длиной до 1 мм. Считается, что СНБ не растут в чистой культуре, но в 2015 г. был продемонстрирован рост этих бактерий *in vitro* на монослое различных мышинных и человеческих эпителиальных клеточных линий [21]. СНБ обнаружены в кишечнике многих позвоночных (в том числе у человека), тесно прикрепленными к эпителию терминальной части подвздошной кишки с помощью специального «крючка» [22, 23]. Подобное взаимодействие способствует тому, что белки клеточной стенки СНБ попадают в клетку хозяина путем эндоцитоза (не фагоцитоза), зависящего от белка-регулятора актинового цитоскелета хозяина Cdc42 [24]. В настоящее время это первый и единственный пример «физиологического» приобретения антигенов комменсала с последующей специфической дифференцировкой Т-лимфоцитов без развития выраженной воспалительной реакции.

Научные данные свидетельствуют о том, что СНБ способны направлять доминирующий сигнал специализированно для индукции Th17-лимфоцитов. СНБ активируют антиген-презентирующие клетки собственной пластинки слизистой для дифференцировки преимущественно Th17 [22, 23], необходимых для модуляции иммунитета в целом и выработки секреторного IgA в частности [22]. Кроме того, Th17-лимфоциты характеризуются выработкой ИЛ-17 – цитокина, который активирует высвобождение хемокинов эпителиальными клетками кишечника, приводя к привлечению нейтрофилов. Нейтрофилы секретируют антимикробные пептиды и ИЛ-22. ИЛ-22 непосредственно поддерживает барьерную функцию кишечника, усиливая пролиферацию, миграцию, слизеобразование эпителиоцитов и продукцию ими антимикробных пептидов. Последние контролируют экспансию бактерий и гиперпродукцию провоспалительного ИЛ-17 по принципу отрицательной обратной связи [25].

Однако стимуляция иммунной системы СНБ не всегда приводит к благоприятным эффектам. Хотя СНБ может колонизировать людей, в настоящее время не существует конкретных научных данных о связи с заболеваниями человека, но на мышинных моделях было показано, что колонизация безмикробных мышей СНБ способна запускать аутоиммунную патологию, опосредованную Th17 [26]. Поскольку СНБ тесно связаны со слизистой подвздошной кишки, для изучения этих бактерий необходимо использовать непростую инвазивную процедуру извлечения биопсийного материала. Это ограничивает доступность исследований СНБ человека, которые, по видимому, обладают видовыми особенностями и заслуживают дальнейшего пристального изучения.

Регуляция кишечной микробиоты обеспечивает тонкий иммунный баланс, а дисбиоз способствует развитию

аутоиммунных заболеваний как у мышей, так и у людей, протекающих как в кишечнике, так и за его пределами, в других органах и тканях [27]. Считается, что аутоиммунные/хронические иммуновоспалительные заболевания возникают из-за дисбаланса между патогенными эффекторными Т-клетками и Treg. В последнее время для понимания механизмов регуляции этого баланса возрос интерес к регуляции пластичности Т-эффекторов и Treg-лимфоцитов.

Пластичность иммунных клеток кишечного барьера

Слизистая оболочка кишечника содержит большое количество различных иммунных клеток, поскольку ЖКТ является основным путем поступления микроорганизмов в организм хозяина. Кишечный тракт млекопитающих представляет собой орган, где образуются как периферически индуцируемые регуляторные CD4⁺-Т-клетки, так и различные адаптивные Т-лимфоциты-эффекторы. Адаптивные Т-лимфоциты-хелперы (CD4⁺) имеют решающее значение для защиты хозяина от разнообразных вне- и внутриклеточных патогенов, но они же могут стать причиной иммуноопосредованных заболеваний (см. таблицу). Экспрессия факторов транскрипции (T-bet, GATA3, ROR γ t и т.д.) направляет дифференцировку Т-лимфоцитов при иммунном ответе в периферических лимфоидных тканях, включая кишечник [28, 29]. Как показано в таблице, дифференцированные Т-лимфоциты-хелперы (Th1, Th2, Th17, Th22) вырабатывают характерные паттерны цитокинов для борьбы с различными микробными патогенами. Ранее полагали, что эти субпопуляции лимфоцитов ведут себя как линии со стабильным фенотипом. Однако исследования последних лет поставили под сомнение то, что субпопуляции хелперных CD4⁺-Т-клеток являются необратимо (терминально) дифференцированными [30].

В кишечнике выявляют различные популяции иммунных клеток, экспрессирующих транскрипционный фактор ROR γ t [9]: Th17, Tregs, $\gamma\delta$ -Т-клетки и лимфоидные клетки врожденного иммунитета 3-го типа, которые «управляют» воспалением и/или формированием толерантности в кишечнике [31]. Еще с 1990-х гг. было известно, что белок ROR γ t влияет на экспрессию генов и участвует в дифференцировке Т-лимфоцитов. После обнаружения Th17-лимфоцитов было продемонстрировано, что ROR γ t определяет их дифференцировку у мышей, но одновременно стали лавинообразно нарастать сведения о роли Th17 в патогенезе аутоиммунных заболеваний [32]. Так, показано, что провоспалительные Th17-клетки с Th1-подобными свойствами являются основными патогенными клетками при язвенном колите и болезни Крона [9]. Однако в последнее время появились сведения о том, что блокирование ИЛ-17 моноклональными антителами может обострять колит у пациентов с болезнью Крона, указывая на то, что такая терапия влияет не только на популяцию провоспалительных лимфоцитов-эффекторов.

Открытие новой популяции Treg внесло определенную ясность как в механизм развития описанного явления, так и в понимание становления иммунного барьера и иммунной толерантности в ЖКТ в целом. Как ни парадоксально, но в кишечнике фактор транскрипции ROR γ t экспрессируется не только Th17-лимфоцитами, но и Treg (Foxp3⁺ROR γ t⁺) одновременно с основным фактором транскрипции регуляторных клеток Foxp3 [9]. Это популяция периферически индуцированных Treg толстой кишки характеризуется высокой иммуносупрессивной функцией: ROR γ t⁺ Treg подавляют воспаление эффективнее, чем Treg, не экспрессирующие ROR γ t [5, 6]. Возможно, это связано с тем, что ROR γ t необходим для поддержания экспрессии Foxp3 в Treg. Несмотря на экспрессию ROR γ t, ROR γ t⁺ Treg в меньшей степени продуцируют ИЛ-17 по сравнению с Th17 [5]. По-видимому, баланс между провоспалительными Th17-лимфоцитами и противовоспалительными Treg-лимфоцитами имеет решающее значение для поддержания толерантности в кишечнике. Как выясняется, Foxp3⁺Treg могут менять уровень экспрессии фактора Foxp3. Так, было показано, что периферические Treg толстой кишки являются фенотипически и функционально нестабильными и могут трансдифференцироваться в Th17 [9] и приобретать способность продуцировать провоспалительные цитокины, что приводит к возникновению воспалительной патологии.

Пластичность хелперных CD4⁺-Т-клеток может иметь и прикладное значение: модулирование развития различных типов иммунных клеток с целью перепрограммирования/переключения провоспалительной эффекторной популяции в популяцию с противовоспалительными регуляторными свойствами в терапевтических целях. Важно понимать, что при воспалительных заболеваниях кишечника Т-лимфоциты-хелперы представляют собой набор фенотипически промежуточных субпопуляций, которые могут трансдифференцироваться в ответ на сигналы окружающей среды.

Остается открытым вопрос, что играет решающую роль в поддержании нормальных толерогенных реакций в толстой кишке? Сегодня обсуждаются в этом плане 3 типа факторов: бактериальные метаболиты, бактериальные компоненты, а также некоторые виды бактерий [33]. Отдельно следует обратить внимание на роль в этом процессе полифенолов растительного происхождения, на молекулярные механизмы действия флавоноидов, способных влиять на экспрессию ROR γ t и дифференцировку иммунных клеток с противоположными функциями.

Флавоноиды поддерживают иммунологическую толерантность и контролируют воспаление

Количество исследований, посвященных влиянию пищевого рациона на различные аспекты здоровья человека, лавинообразно растет. За последний год в базе библиотеки PubMed представлены не только

Характеристика некоторых адаптивных и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов [29, 30, 32, 33]

Characteristics of some adaptive and regulatory subpopulations of T-lymphocytes [29, 30, 32, 33]

Популяция Т-лимфоцитов <i>T-lymphocyte population</i>	Экспрессия транскрипционного фактора <i>Transcription factor expression</i>	Характерные цитокины <i>Characteristic cytokines</i>	Защитная роль <i>Protective role</i>	Патологическая роль <i>Pathological role</i>
Th1	T-bet	Интерферон γ , фактор некроза опухоли α	Защита от внутриклеточных (цитоплазма) патогенов	Воспаление, клеточный аутоиммунитет
Th2	GATA3	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-33	Защита от внеклеточных паразитов (гельминты)	Аллергия, аутоиммунитет
Th17	ROR γ t (у человека – RORc)	ИЛ-17	Защита от внеклеточных патогенов (бактерии и грибки)	Повреждение при хроническом воспалении, аутоиммунитет
Th22	Арилгидрокарбонный рецептор (AhR) + T-bet	ИЛ-22	Регенерация барьерного эпителия, выработка антимикробных пептидов	Хроническое воспаление барьерных тканей, атопический дерматит
Tfh	Bcl6	ИЛ-21	Гуморальный иммунный ответ	Аутоиммунитет (аутоантитела)
Treg	FOXP3 FOXP3 ⁺ ROR γ t	ИЛ-10	Противовоспалительное действие. Ограничение иммунного повреждения	Иммunosupрессия

исследования разного дизайна и качества, но и более 70 систематических обзоров и метаанализов о влиянии рационов на основе растительных компонентов на состав кишечного микробиома [34, 35]. Результаты показывают, что потребление овощей и фруктов может снижать риски развития воспалительных заболеваний кишечника [36], рака молочной железы [37, 38], злокачественных новообразований ЖКТ [39]. В нескольких исследованиях была выявлена связь между растительными диетами и снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета 2 типа [40]. Так, потребление бобовых (400 г/нед) было связано со снижением риска ишемической болезни сердца, но не инсульта [40]. Приверженность веганской диете продемонстрировала возможность снижения массы тела и улучшение гликемического профиля, но не влияла значимо на артериальное давление, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов [41].

Большинство наблюдений за практически здоровыми людьми или пациентами выявили положительную взаимосвязь между приверженностью к растительной диете и состоянием здоровья, но конкретные механизмы остаются в значительной степени неисследованными. Есть устоявшееся мнение, что из овощей и фруктов человек получает широкий спектр витаминов, минеральных веществ, антиоксидантов и клетчатки. Однако, как показывает междисциплинарный анализ литературы, к наиболее активным соединениям, получаемым с растительной пищей, относятся флавоноиды. Эти полифенольные соединения хорошо известны как антиоксиданты, но это далеко не единственная их биологическая активность.

Флавоноиды (флавоны, изофлавоны, флаванолы, флаванолы, флаваноны, антоцианидины и др.) характеризуются структурным разнообразием: известно более 5000 индивидуальных представителей. Высоким содержанием флавоноидных соединений характеризуется семейство бобовых. Известно, что представители этого

семейства вступают в симбиотические взаимоотношения с клубеньковыми азотфиксирующими бактериями рода *Rhizobium*. В последние годы подробно изучен молекулярный механизм становления этого симбиоза [42]. Исследования демонстрируют, что флавоноиды экссудата корней растений семейства бобовых регулируют транскрипцию генов у азотфиксирующих почвенных бактерий, связываясь со специфическим белком Nod D. Такое взаимодействие растения и бактерии приводит к выработке бактерией сигнальных молекул – Nod-факторов (липохитоолигосахаридов) [43]. Nod-факторы, действуя через специфические рецепторы клеток корня растения и иницируя Ca²⁺-зависимый сигнал, опосредуют изменение иммунных реакций растительной клетки. Это необходимо на ранних этапах становления симбиоза, когда бактерии проникают в корневые волоски и внутрь корня за счет инвагинации клеточной мембраны, затем, окруженные мембраной, путем эндоцитоза попадают в клетки растения-хозяина. В результате обмена сигналами в процессе симбиотических отношений клубеньковые бактерии претерпевают значительные транскрипционные и морфологические изменения [42, 43]. Таким образом, корневой системой растений выделяются разнообразные вторичные метаболиты (например, флавоноиды), которые специфически формируют микробиом ризосферы. В свою очередь, микробиом ризосферы влияет на рост и определяет защиту растений. Возникает вопрос: если флавоноиды являются компонентом диеты, возможно ли влияние флавоноидов на толерогенные реакции при становлении иммунного барьера в кишечнике у животных и человека?

Флавоноиды, как известно, не синтезируются в животных клетках, но доказано их влияние на транскрипцию их генов. При этом значительное количество экспериментов свидетельствует о влиянии флавоноидов на активность внутриклеточных сигнальных молекул (протеинкиназ, факторов транскрипции) за счет изменения фосфорилирования в сигнальных каскадах [44]. В системах *in vitro* с использованием культур клеток/

тканей показано влияние флавоноидов на различные киназы: семейство MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), включая подсемейства ERK, JNK и p38, большое число исследований демонстрирует ингибирование NF- κ B/IKK-зависимого сигнального пути флавоноидами [44].

Обратимое фосфорилирование белков, катализируемое протеинкиназами/протеинфосфатазами, является основным механизмом изменения активности эукариотической клетки в ответ на гормоны, цитокины, факторы роста, активные формы кислорода (через редокс-чувствительные факторы транскрипции). Способность флавоноидов ингибировать внутриклеточные киназы может быть связана с механизмами конкуренции за АТФ-связывающие сайты [45] и в итоге со снижением активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток [46–48].

На стадии индукции иммунного ответа в процессе деления Т-лимфоцитов-хелперов запускается процесс их дифференцировки. В результате образуются разные эффекторные, а также регуляторные Т-лимфоциты. Как уже обсуждалось, каждая Т-хелперная субпопуляция характеризуется определенным спектром цитокинов, которые определяют специфические функции и создают основу для реализации различных механизмов иммунной защиты в зависимости от вида и локализации патогена, а дисбаланс лимфоцит-эффектор/регуляторный лимфоцит играет важную роль в патогенезе аллергии и аутоиммунных процессов. Специфическое ингибирование сигнальной трансдукции (внутриклеточных киназ) в лимфоцитах на этапе индукции иммунного ответа способно привести к переключению иммунного ответа на формирование другой хелперной или регуляторной популяции и, таким образом, супрессии иммунопатологического процесса [44].

В экспериментах на животных флавоноиды эффективны в моделях воспалительных и аутоиммунных заболеваний: подавляют воспалительную инфильтрацию, снижают продукцию провоспалительных цитокинов, повышают продукцию Treg-специфических цитокинов (TGF- β и ИЛ-10) и экспрессию фактора транскрипции Foxp3, изменяя баланс хелперных и регуляторных лимфоцитов, модулируя иммунный ответ. Такие флавоноиды, как байкалин [49], нарингенин [50], ингибируют дифференцировку провоспалительных Th17-лимфоцитов, снижают экспрессию транскрипционного фактора ROR γ t одновременно с повышающей регуляцией экспрессии Foxp3. Но есть и другие примеры, которые заслуживают особого внимания. Так, флавоноиды корней солодки в модели иммунопатологического процесса способны переключать иммунный ответ и способствовать секреции цитокинов, характерных для индуцируемых на периферии регуляторных лимфоцитов Foxp3⁺ROR γ t⁺ Treg. Об этом свидетельствуют уменьшение секреции ИЛ-2, интерферона γ и ИЛ-4 (характерные цитокины Th1- и Th2-иммунного ответа) с одновременным увеличением продукции как ИЛ-10, так и ИЛ-17 клетками регионарных лимфоузлов [47]. Поскольку экспрессия

ROR γ t наблюдается как в провоспалительных Th17 клетках-эффекторах, так и в противовоспалительных регуляторных лимфоцитах кишечника, в настоящее время разрабатываются различные модуляторы этого транскрипционного фактора, т.е. ROR γ t стал интересным кандидатом для контроля различных аутоиммунных заболеваний. По-видимому, флавоноидные соединения (в особенности некоторые, синтезируемые растениями семейства бобовых) являются регуляторами барьерной функции, что непосредственно связано с этим механизмом. Это предположение подтверждается экспериментальными данными: прямым влиянием на активность ROR α / γ и экспрессию гена ИЛ-17. Продемонстрировано, что изофлавоны биоханин А, генистеин, формонетин и дайдзеин дозозависимо усиливают активность ROR α /ROR γ -транскрипционных факторов, а также экспрессию гена ИЛ-17 [51, 52].

In vitro флавоноиды проявляют себя как очень активные соединения, но на организменном уровне характеризуются довольно короткими периодами полувыведения, а также значительным пресистемным метаболизмом и низкой биодоступностью [53, 54]. Таким образом, при пероральном введении флавоноидов (пища, биологически активные добавки к пище или лекарственные препараты) концентрация полифенолов в ЖКТ превышает таковую в системном кровотоке. Флавоноиды взаимодействуют с кишечной микробиотой, которая может принимать участие в метаболизме этих соединений. Их метаболиты, а также сами нативные полифенолы обладают антибактериальными свойствами в отношении патогенов, регулируя врожденный и адаптивный иммунитет [53–55]. Целенаправленное исследование флавоноидов, способных повышать экспрессию транскрипционного фактора ROR, «переключать» дифференцировку Т-лимфоцитов-хелперов и репрограммировать Т-клетки, углубленное понимание роли пищевых полифенолов в поддержании баланса Treg и эффекторных Th17 может открыть новые подходы к профилактике/терапии иммуновоспалительных заболеваний и в целом стратегии поддержания зубиоза.

Заключение

В ЖКТ обитает сообщество микроорганизмов, постоянно взаимодействующее с иммунной системой хозяина. Хотя многие из этих микробов являются комменсалами и выполняют важные физиологические функции, иммунная система хозяина постоянно контролирует микробное сообщество: поддерживаются динамичные взаимоотношения. Стимуляция бактериями иммунной системы приводит к формированию Th17, которые являются ключевыми в становлении иммунного барьера кишечника и защите от грибковых и бактериальных инфекций. Однако Th17 обладают провоспалительными свойствами, участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Это объясняет связь воспалительных заболеваний кишечника с другими болезнями человека,

включая сердечно-сосудистые и онкологические, и позволяет рассматривать общий этиопатогенетический подход к их фармакотерапии и профилактике.

Баланс между Th17-эффекторами и Treg является основой для поддержания иммунологической толерантности в кишечнике. Несмотря на противоположные функции Treg и эффекторных Th17, их дифференцировка имеет значительное сходство. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что транскрипционный фактор ROR γ t экспрессируется не только эффекторными Th17, но и некоторыми регуляторными CD4⁺-субпопуляциями. Эти наблюдения поднимают вопросы возможности регуляции: поиск специфических индукторов ROR γ t⁺Tregs, или «переключателей» ROR γ t⁺Th17/ROR γ t⁺Tregs, – это становится возможным их-за пластичности иммунного ответа.

Флавоноиды характеризуются широким спектром биологических эффектов как у растений, так и у человека. Так, флавоноиды эксудата корней бобовых выполняют роль сигнальных молекул при становлении симбиоза с почвенными бактериями. У человека способствуют поддержанию зубиоза кишечной микробиоты, оказывают противовоспалительные эффекты. Таким образом, преимущества, получаемые от растительной пищи, богатой полифенолами, в том числе опосредуются

кишечной микробиотой. На уровне молекулярных механизмов многие флавоноиды растений способны ингибировать протеинкиназы, а вследствие этого влиять на активацию и реализацию эффекторных функций иммунокомпетентных клеток. Известно, что изофлавоны являются индукторами транскрипционного фактора ROR, а флавоноиды корней солодки способны переключать эффекторный фенотип Th17-лимфоцитов и снижать их патогенность. На наш взгляд, биологически активные свойства флавоноидов особенно перспективны с точки зрения воплощения в жизнь концепции регуляторов/переключателей иммунного ответа. Специфическое ингибирование сигнальных каскадов в лимфоцитах способно привести к переключению иммунного ответа на формирование другой адаптивной хелперной или регуляторной популяции и супрессии иммунопатологического процесса.

Нарушения состава микробиоты могут наблюдаться у пациентов с различной патологией. Понимание взаимодействий между микробиотой, иммунными клетками и факторами, участвующими в их регуляции, которые имеют решающее значение для поддержания толерантности, может способствовать прогрессу в профилактике и терапевтических подходах к лечению заболеваний, включая аутоиммунные и хронические воспалительные.

Литература

- Oemcke L.A., Anderson R.C., Altermann E., Roy N.C., McNabb W.C. The role of segmented filamentous bacteria in immune barrier maturation of the small intestine at weaning // *Front. Nutr.* 2021. Vol. 8. Article ID 759137. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.759137>
- Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений // *Инфекция и иммунитет.* 2019. Т. 5, № 2. С. 113–130. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-2-113-130>
- Kogut M.H., Lee A., Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system // *Poult. Sci.* 2020. Vol. 99, N 4. P. 1906–1913. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.12.011>
- Ivanov I.I., Tuganbaev T., Skelly A.N., Honda K. T cell responses to the microbiota // *Annu. Rev. Immunol.* 2022. Vol. 40. P. 559–587. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-011829>
- Sefik E., Geva-Zatorsky N., Oh S., Konnikova L., Zemmour D., McGuire A.M. et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ t regulatory T cells // *Science.* 2015. Vol. 349, N 6251. P. 993–997. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaa9420>
- Yang B.H., Hagemann S., Mamareli P., Lauer U., Hoffmann U., Beckstette M. et al. Foxp3(+) T cells expressing ROR γ t represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation // *Mucosal Immunol.* 2016. Vol. 9, N 2. P. 444–457. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2015.74>
- Ohnmacht C., Park J.H., Cording S., Wing J.B., Atarashi K., Obata Y. et al. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ t⁺ T cells // *Science.* 2015. Vol. 349, N 6251. P. 989–993. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aac4263>
- Bhaumik S., Mickael M.E., Moran M., Spell M., Basu R. ROR γ t promotes Foxp3 expression by antagonizing the effector program in colonic regulatory T cells // *J. Immunol.* 2021. Vol. 207, N 8. P. 2027–2038. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100175>
- Mickael M.E., Bhaumik S., Basu R. Retinoid-related orphan receptor ROR γ t in CD4⁺ T-cell-mediated intestinal homeostasis and inflammation // *Am. J. Pathol.* 2020. Vol. 190, N 10. P. 1984–1999. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.07.010>
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // *PLoS Biol.* 2016. Vol. 14, N 8. Article ID e1002533. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Rey-Mariño A., Francino M.P. Nutrition, gut microbiota, and allergy development in infants // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, N 20. P. 4316. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14204316>
- Jiao Y., Wu L., Huntington N.D., Zhang X. Crosstalk between gut microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00282>
- Witkowski M., Weeks T.L., Hazen S.L. Gut microbiota and cardiovascular disease // *Circ. Res.* 2020. Vol. 127, N 4. P. 553–570. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
- Kant R., Chandra L., Verma V., Nain P., Bello D., Patel S. et al. Gut microbiota interactions with anti-diabetic medications and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *World J. Methodol.* 2022. Vol. 12, N 4. P. 246–257. DOI: <https://doi.org/10.5662/wjm.v12.i4.246>
- Kennedy E.A., King K.Y., Baldrige M.T. Mouse microbiota models: comparing germ-free mice and antibiotics treatment as tools for modifying gut bacteria // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1534. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01534>
- Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 427. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
- Derrien M., Alvarez A.-S., de Vos W.M. The gut microbiota in the first decade of life // *Trends Microbiol.* 2019. Vol. 27, N 12. P. 997–1010.
- Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C. et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // *Nature.* 2018. Vol. 562, N 7728. P. 583–588. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
- Stricker S., Hain T., Chao C.M., Rudloff S. Respiratory and intestinal microbiota in pediatric lung diseases-current evidence of the gut-lung axis // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, N 12. P. 6791. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126791>
- Postler T.S., Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system // *Cell Metab.* 2017. Vol. 26, N 1. P. 110–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>
- Schnupf P., Gaboriau-Routhiau V., Gros M., Friedman R., Moya-Nilges M., Nigro G. et al. Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro // *Nature.* 2015. Vol. 520, N 7545. P. 99–103. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14027>
- Schnupf P., Gaboriau-Routhiau V., Sansonetti P.J., Cerf-Bensussan N. Segmented filamentous bacteria, Th17 inducers and helpers in a hostile world // *Curr. Opin. Microbiol.* 2017. Vol. 35. P. 100–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.03.004>
- Chen H., Wang L., Wang X., Wang X., Liu H., Yin Y. Distribution and strain diversity of immunoregulating segmented filamentous bacteria

- in human intestinal lavage samples // *Microb. Ecol.* 2020. Vol. 79, N 4. P. 1021–1033. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01441>
24. Ladinsky M.S., Araujo L.P., Zhang X., Veltri J., Galan-Diez M., Soualhi S. et al. Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis // *Science*. 2019. Vol. 363, N 6431. Article ID eaat4042. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aat4042>
 25. Flannigan K.L., Ngo V.L., Geem D., Harusato A., Hirota S.A., Parkos C.A. et al. IL-17A-mediated neutrophil recruitment limits expansion of segmented filamentous bacteria // *Mucosal Immunol.* 2017. Vol. 10, N 3. P. 673–684. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.80>
 26. Flannigan K.L., Denning T.L. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity // *Immunology*. 2018. Vol. 154, N 4. P. 537–546. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12950>
 27. Sprouse M.L., Bates N.A., Felix K.M., Wu H.J. Impact of gut microbiota on gut-distal autoimmunity: a focus on T cells // *Immunology*. 2019. Vol. 156, N 4. P. 305–318. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13037>
 28. Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L., Tadooro C.E., Lepelley A., Lafaille J.J. et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells // *Cell*. 2006. Vol. 126, N 6. P. 1121–1133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.035>
 29. Qin L., Waseem T.C., Sahoo A., Biekerkazhi S., Zhou H., Galkina E.V. et al. Insights into the molecular mechanisms of T follicular helper-mediated immunity and pathology // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1884. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01884>
 30. O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells // *Science*. 2010. Vol. 327, N 5969. P. 1098–1102. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1178334>
 31. Lyu M., Suzuki H., Kang L. ILC3s select microbiota-specific regulatory T cells to establish tolerance in the gut // *Nature*. 2022. Vol. 610, N 7933. P. 744–751. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05141-x>
 32. Bettelli E., Korn T., Kuchroo V.K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy // *Curr. Opin. Immunol.* 2007. Vol. 19, N 6. P. 652–657. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.020>
 33. Kayama H., Okumura R., Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine // *Annu. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 38. P. 23–48. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070119-115104>
 34. Sidhu S.R.K., Kok C.W., Kunasegaran T., Ramadas A. Effect of plant-based diets on gut microbiota: a systematic review of interventional studies // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 6. P. 1510. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15061510>
 35. Bolte L.A., Vich Vila A., Imhann F., Colliv V., Gacesa R., Peters V. et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome // *Gut*. 2021. Vol. 70, N 7. P. 1287–1298. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322670>
 36. Li F., Liu X., Wang W., Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 27, N 6. P. 623–630. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000330>
 37. Lu Y.T., Gunathilake M., Kim J. The influence of dietary vegetables and fruits on endometrial cancer risk: a meta-analysis of observational studies // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2023. Vol. 77, N 5. P. 561–573. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01213-3>
 38. Shin S., Fu J., Shin W.K., Huang D., Min S., Kang D. Association of food groups and dietary pattern with breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Nutr.* 2023. Vol. 42, N 3. P. 282–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.01.003>
 39. Zhao Y., Zhan J., Wang Y., Wang D. The relationship between plant-based diet and risk of digestive system cancers: a meta-analysis based on 3,059,009 subjects // *Front. Public Health*. 2022. Vol. 10. Article ID 892153. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.892153>
 40. Mendes V., Niforou A., Kasdagli M.I., Ververis E., Naska A. Intake of legumes and cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2023. Vol. 33, N 1. P. 22–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.10.006>
 41. Termannsen A.D., Clemmensen K.K.B., Thomsen J.M., Norgaard O., Díaz L.J., Torekov S.S. et al. Effects of vegan diets on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Obes. Rev.* 2022. Vol. 23, N 9. Article ID e13462. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13462>
 42. Roy S., Liu W., Nandety R.S., Crook A., Mysore K.S., Pislariu C.I. et al. Celebrating 20 years of genetic discoveries in legume nodulation and symbiotic nitrogen fixation // *Plant Cell*. 2020. Vol. 32, N 1. P. 15–41. DOI: <https://doi.org/10.1105/tpc.19.00279>
 43. Abdel-Lateif K., Bogusz D., Hocher V. The role of flavonoids in the establishment of plant roots endosymbioses with arbuscular mycorrhizal fungi, rhizobia and Frankia bacteria // *Plant Signal. Behav.* 2012. Vol. 7, N 6. P. 636–641. DOI: <https://doi.org/10.4161/psb.20039>
 44. Павлова С.И., Албегова Д.З., Воробьева Ю.С., Лаптев О.С., Козлов И.Г. Флавоноиды как потенциальные иммуносупрессанты, воздействующие на внутриклеточные сигнальные пути // *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, № 10. С. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1345-x>
 45. Jung S.K., Ha S.J., Jung C.H., Kim Y.T., Lee H.K., Kim M.O. et al. Naringenin targets ERK2 and suppresses UVB-induced photoaging // *J. Cell. Mol. Med.* 2016. Vol. 20, N 5. P. 909–919. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12780>
 46. Павлова С.И., Гладков И.В., Кягова А.А., Козлов И.Г. Флавоноиды корня солодки подавляют индуцированную *in vitro* и *in vivo* пролиферацию лимфоцитов // *Российский иммунологический журнал*. 2007. Т. 1 (10), № 3–4. С. 279–282.
 47. Павлова С.И., Албегова Д.З., Кягова А.А., Козлов И.Г. Механизмы иммуносупрессивной активности флавоноидов корня солодки при контактной чувствительности у мышей // *Российский иммунологический журнал*. 2010. Т. 4, № 3 (13). С. 248–254.
 48. Павлова С.И., Албегова Д.З., Дмитриева Н.В., Дибирова Г.О., Козлов И.Г. Флавоноиды корня солодки влияют на функции активированных Т-лимфоцитов мыши и человека // *Российский иммунологический журнал*. 2011. Т. 5, № 14. С. 62–68.
 49. Yang J., Yang X., Chu Y., Li M. Identification of Baicalin as an immunoregulatory compound by controlling T(H)17 cell differentiation // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 2. Article ID e17164. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017164>
 50. Wang J., Qi Y., Niu X., Tang H., Meydani S.N., Wu D. Dietary naringenin supplementation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating autoimmune inflammatory responses in mice // *J. Nutr. Biochem.* 2018. Vol. 54. P. 130–139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.004>
 51. Kojima H., Takeda Y., Muromoto R., Takahashi M., Hirao T., Takeuchi S. et al. Isoflavones enhance interleukin-17 gene expression via retinoic acid receptor-related orphan receptors α and γ // *Toxicology*. 2015. Vol. 329. P. 32–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.01.007>
 52. Takahashi M., Muromoto R., Kojima H., Takeuchi S., Kitai Y., Kashiwakura J.I. et al. Biochanin A enhances ROR γ activity through STAT3-mediated recruitment of NCOA1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 489, N 4. P. 503–508. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.181>
 53. Соленова Е.А., Павлова С.И. Антибактериальные и иммуномодулирующие эффекты флавоноидов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020. Т. 83, № 10. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-33-39>
 54. Lippolis T., Cofano M., Caponio G.R., De Nunzio V., Notarnicola M. Bioaccessibility and bioavailability of diet polyphenols and their modulation of gut microbiota // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, N 4. P. 3813. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24043813>
 55. Соленова Е.А., Павлова С.И. Антибактериальные и иммунотропные свойства изоликиритигенина при генерализованной стафилококковой инфекции у мышей // *Фармация и фармакология*. 2020. Т. 8, № 3. С. 181–194. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-181-194>

References

1. Oemcke L.A., Anderson R.C., Altermann E., Roy N.C., McNabb W.C. The role of segmented filamentous bacteria in immune barrier maturation of the small intestine at weaning. *Front Nutr.* 2021; 8: 759137. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.759137>
2. Kiseleva E.P. Acceptive immunity – a basis for symbiotic relationship. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity]*. 2019; 5 (2): 113–30. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-2-113-130> (in Russian)
3. Kogut M.H., Lee A., Santin E. Microbiome and pathogen interaction with the immune system. *Poult Sci.* 2020; 99 (4): 1906–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.12.011>
4. Ivanov I.I., Tuganbaev T., Skelly A.N., Honda K. T cell responses to the microbiota. *Annu Rev Immunol.* 2022; 40: 559–87. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-011829>
5. Sefik E., Geva-Zatorsky N., Oh S., Konnikova L., Zemmour D., McGuire A.M., et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ ⁺ regulatory T cells. *Science*. 2015; 349 (6251): 993–7. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaa9420>
6. Yang B.H., Hagemann S., Mamareli P., Lauer U., Hoffmann U., Beckstette M., et al. Foxp3(+) T cells expressing ROR γ t represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity

- during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.* 2016; 9 (2): 444–57. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2015.74>
7. Ohnmacht C., Park J.H., Cording S., Wing J.B., Atarashi K., Obata Y., et al. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ ⁺ T cells. *Science.* 2015; 349 (6251): 989–93. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aac4263>
 8. Bhaumik S., Mickael M.E., Moran M., Spell M., Basu R. ROR γ t promotes Foxp3 expression by antagonizing the effector program in colonic regulatory T cells. *J Immunol.* 2021; 207 (8): 2027–38. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100175>
 9. Mickael M.E., Bhaumik S., Basu R. Retinoid-related orphan receptor ROR γ t in CD4⁺ T-cell-mediated intestinal homeostasis and inflammation. *Am J Pathol.* 2020; 190 (10): 1984–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.07.010>
 10. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14 (8): e1002533. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
 11. Rey-Mariño A., Francino M.P. Nutrition, gut microbiota, and allergy development in infants. *Nutrients.* 2022; 14 (20): 4316. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14204316>
 12. Jiao Y., Wu L., Huntington N.D., Zhang X. Crosstalk between gut microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2020; 11: 282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00282>
 13. Witkowski M., Weeks T.L., Hazen S.L. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2020; 127 (4): 553–70. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
 14. Kant R., Chandra L., Verma V., Nain P., Bello D., Patel S., et al. Gut microbiota interactions with anti-diabetic medications and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *World J Methodol.* 2022; 12 (4): 246–57. DOI: <https://doi.org/10.5662/wjm.v12.i4.246>
 15. Kennedy E.A., King K.Y., Baldrige M.T. Mouse microbiota models: comparing germ-free mice and antibiotics treatment as tools for modifying gut bacteria. *Front Physiol.* 2018; 9: 1534. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01534>
 16. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014; 5: 427. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
 17. Derrien M., Alvarez A.-S., de Vos W.M. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol.* 2019; 27 (12): 997–1010.
 18. Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C., et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018; 562 (7728): 583–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
 19. Stricker S., Hain T., Chao C.M., Rudloff S. Respiratory and intestinal microbiota in pediatric lung diseases—current evidence of the gut-lung axis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (12): 6791. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126791>
 20. Postler T.S., Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. *Cell Metab.* 2017; 26 (1): 110–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008>
 21. Schnupf P., Gaboriau-Routhiau V., Gros M., Friedman R., Moya-Nilges M., Nigro G., et al. Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro. *Nature.* 2015; 520 (7545): 99–103. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14027>
 22. Schnupf P., Gaboriau-Routhiau V., Sansonetti P.J., Cerf-Bensussan N. Segmented filamentous bacteria, Th17 inducers and helpers in a hostile world. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 35: 100–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.03.004>
 23. Chen H., Wang L., Wang X., Wang X., Liu H., Yin Y. Distribution and strain diversity of immunoregulating segmented filamentous bacteria in human intestinal lavage samples. *Microb Ecol.* 2020; 79 (4): 1021–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01441>
 24. Ladinsky M.S., Araujo L.P., Zhang X., Veltri J., Galan-Diez M., Soualhi S., et al. Endocytosis of commensal antigens by intestinal epithelial cells regulates mucosal T cell homeostasis. *Science.* 2019; 363 (6431): eaat4042. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aat4042>
 25. Flannigan K.L., Ngo V.L., Geem D., Harusato A., Hirota S.A., Parkos C.A., et al. IL-17A-mediated neutrophil recruitment limits expansion of segmented filamentous bacteria. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (3): 673–84. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.80>
 26. Flannigan K.L., Denning T.L. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity. *Immunology.* 2018; 154 (4): 537–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12950>
 27. Sprouse M.L., Bates N.A., Felix K.M., Wu H.J. Impact of gut microbiota on gut-distal autoimmunity: a focus on T cells. *Immunology.* 2019; 156 (4): 305–18. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13037>
 28. Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L., Tadokoro C.E., Lepelley A., Lafaille J.J., et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell.* 2006; 126 (6): 1121–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.035>
 29. Qin L., Waseem T.C., Sahoo A., Beerkehazhi S., Zhou H., Galkina E.V., et al. Insights into the molecular mechanisms of T follicular helper-mediated immunity and pathology. *Front Immunol.* 2018; 9: 1884. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01884>
 30. O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. *Science.* 2010; 327 (5969): 1098–102. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1178334>
 31. Lyu M., Suzuki H., Kang L. ILC3s select microbiota-specific regulatory T cells to establish tolerance in the gut. *Nature.* 2022; 610 (7933): 744–51. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05141-x>
 32. Bettelli E., Korn T., Kuchroo V.K. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19 (6): 652–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.020>
 33. Kayama H., Okumura R., Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annu Rev Immunol.* 2020; 38: 23–48. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070119-115104>
 34. Sidhu S.R.K., Kok C.W., Kunasegaran T., Ramadas A. Effect of plant-based diets on gut microbiota: a systematic review of interventional studies. *Nutrients.* 2023; 15 (6): 1510. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15061510>
 35. Bolte L.A., Vich Vila A., Imhann F., Collij V., Gacesa R., Peters V., et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut.* 2021; 70 (7): 1287–98. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322670>
 36. Li F., Liu X., Wang W., Zhang D. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27 (6): 623–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000330>
 37. Lu Y.T., Gunathilake M., Kim J. The influence of dietary vegetables and fruits on endometrial cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2023; 77 (5): 561–73. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01213-3>
 38. Shin S., Fu J., Shin W.K., Huang D., Min S., Kang D. Association of food groups and dietary pattern with breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2023; 42 (3): 282–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.01.003>
 39. Zhao Y., Zhan J., Wang Y., Wang D. The relationship between plant-based diet and risk of digestive system cancers: a meta-analysis based on 3,059,009 subjects. *Front Public Health.* 2022; 10: 892153. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.892153>
 40. Mendes V., Niforou A., Kasdagli M.I., Ververis E., Naska A. Intake of legumes and cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023; 33 (1): 22–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.10.006>
 41. Termansen A.D., Clemmensen K.K.B., Thomsen J.M., Norgaard O., Diaz L.J., Torekov S.S., et al. Effects of vegan diets on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2022; 23 (9): e13462. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13462>
 42. Roy S., Liu W., Nandety R.S., Crook A., Mysore K.S., Pislariu C.I., et al. Celebrating 20 years of genetic discoveries in legume nodulation and symbiotic nitrogen fixation. *Plant Cell.* 2020; 32 (1): 15–41. DOI: <https://doi.org/10.1105/tpc.19.00279>
 43. Abdel-Lateif K., Bogusz D., Hocher V. The role of flavonoids in the establishment of plant roots endosymbioses with arbuscular mycorrhizal fungi, rhizobia and Frankia bacteria. *Plant Signal Behav.* 2012; 7 (6): 636–41. DOI: <https://doi.org/10.4161/psb.20039>
 44. Pavlova S.I., Albegova D.Z., Vorob'eva Y.S., Laptev O.S., Kozlov I.G. Flavonoids as potential immunosuppressants affecting intracellular signaling pathways. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Chemical-Pharmaceutical Journal]*. 2016; 49 (10): 3–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1345-x> (in Russian)
 45. Jung S.K., Ha S.J., Jung C.H., Kim Y.T., Lee H.K., Kim M.O., et al. Naringenin targets ERK2 and suppresses UVB-induced photoaging. *J Cell Mol Med.* 2016; 20 (5): 909–19. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12780>
 46. Pavlova S.I., Gladkov I.V., Kyagova A.A., Kozlov I.G. Licorice root flavonoids inhibit in vitro and in vivo induced proliferation of lymphocytes. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2007; 1 (3–4): 279–82. (in Russian)
 47. Pavlova S.I., Albegova D.Z., Kyagova A.A., Kozlov I.G. Immunosuppressive mechanism of action of licorice root flavonoids in contact sensitivity in mice. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2010; 4 (3): 248–54. (in Russian)
 48. Pavlova S.I., Albegova D.Z., Dmitrieva N.V., Dibirova G.O., Kozlov I.G. Licorice root flavonoids affect the functions of activated mouse and human T-lymphocytes. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2011; 5 (14): 62–8. (in Russian)
 49. Yang J., Yang X., Chu Y., Li M. Identification of Baicalin as an immunoregulatory compound by controlling T(H)17 cell differentiation. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e17164. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017164>

50. Wang J., Qi Y., Niu X., Tang H., Meydani S.N., Wu D. Dietary naringenin supplementation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating autoimmune inflammatory responses in mice. *J Nutr Biochem*. 2018; 54: 130–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.12.004>
51. Kojima H., Takeda Y., Muromoto R., Takahashi M., Hirao T., Takeuchi S., et al. Isoflavones enhance interleukin-17 gene expression via retinoic acid receptor-related orphan receptors α and γ . *Toxicology*. 2015; 329: 32–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.01.007>
52. Takahashi M., Muromoto R., Kojima H., Takeuchi S., Kitai Y., Kashiwakura J.I., et al. Biochanin A enhances ROR γ activity through STAT3-mediated recruitment of NCOA1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 489 (4): 503–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.181>
53. Solenova E.A., Pavlova S.I. Antibacterial and immunomodulatory effects of flavonoids. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2020; 83 (10): 33–9. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-33-39> (in Russian)
54. Lippolis T., Cofano M., Caponio G.R., De Nunzio V., Notarnicola M. Bioaccessibility and bioavailability of diet polyphenols and their modulation of gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (4): 3813. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24043813>
55. Solenova E.A., Pavlova S.I. Antibacterial and immunotropic properties of isoliquiritigenin in generalized staphylococcal infection in mice. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]*. 2020; 8 (3): 181–94. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-3-181-194> (in Russian)

Для корреспонденции

Теплова Анна Сергеевна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117321, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: (499) 178-85-06
E-mail: anna_kochina_@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>

Демидова Т.Ю., Теплова А.С.

Изменение синтеза короткоцепочечных жирных кислот под влиянием различных факторов в норме и при сахарном диабете 2 типа

Changes in the synthesis of short-chain fatty acids under the influence of various factors in healthy people and patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Teplova A.S.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117321, г. Москва, Российская Федерация

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) являются значимым звеном в поддержании и нормализации некоторых важных функций организма. В последнее время также активно изучается метаболическая составляющая эффектов КЦЖК: влияние на массу тела, инсулинорезистентность и гликемию представляет особый интерес в контексте профилактики и лечения нарушений углеводного обмена. В связи с этим актуальным является исследование особенностей продукции КЦЖК у пациентов с нарушениями углеводного обмена, главным образом с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Цель работы – изучить данные современной литературы, посвященной особенностям синтеза КЦЖК у здоровых людей и у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Материал и методы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы, представленной в следующих базах: PubMed, Google Scholar, ResearchGate, Elsevier, eLIBRARY, КиберЛенинка, опубликованные преимущественно в течение последних 10 лет.

Результаты. В соответствии с концепцией филонетаболического ядра за синтез конкретных КЦЖК отвечают бактерии определенных видов, представ-

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста – Теплова А.С.; редактирование – Демидова Т.Ю.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – оба автора.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Теплова А.С. Изменение синтеза короткоцепочечных жирных кислот под влиянием различных факторов в норме и при сахарном диабете 2 типа // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 33–43. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-33-43>
Статья поступила в редакцию 22.09.2023. **Принята в печать** 26.12.2023.

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Research concept, data collection and processing, text writing – Teplova A.S.; text editing – Demidova T.Yu.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – both authors.

For citation: Demidova T.Yu., Teplova A.S. Changes in the synthesis of short-chain fatty acids under the influence of various factors in healthy people and patients with type 2 diabetes mellitus. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 33–43. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-33-43> (in Russian)

Received 22.09.2023. **Accepted** 26.12.2023.

ляющие особую важность в отношении метаболических процессов по сравнению с остальными. Кишечная микробиота (КМ) обладает свойством пластичности – способностью под влиянием различных факторов изменять свой состав. В большинстве исследований описано влияние КМ и ее метаболитов на состояние углеводного обмена, однако не менее важной стороной этого процесса является влияние нарушений углеводного обмена на КМ и ее функциональную активность. При нарушениях углеводного обмена некоторые измененные составляющие гомеостаза негативно отражаются на КМ и продукции ею КЦЖК. В результате снижается общее количество и разнообразие КЦЖК, что усугубляет дисбаланс в отношении углеводного обмена. Есть данные о том, что у пациентов с СД2 снижается концентрация бутирата, проявляющего положительное влияние на инсулинорезистентность, массу тела, гликемию натощак и постпрандиальную гликемию. Концентрация пропионата и ацетата, не проявивших в исследованиях столь выраженного положительного влияния на углеводный обмен, наоборот, повышается.

Заключение. Продукция КЦЖК представителями КМ зависит от множества факторов, таких как питание, физическая активность, прием лекарственных препаратов и наличие хронических заболеваний. В многочисленных исследованиях подтверждено различие особенностей продукции КЦЖК у пациентов с СД2 и у здоровых лиц. Изучение особенностей метаболизма КМ у пациентов с СД2 является инструментом в понимании основ коррекции терапии и образа жизни как у пациентов с СД2, так и у здоровых людей с целью профилактики нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты; кишечная микробиота; сахарный диабет; сахароснижающая терапия

Short-chain fatty acids (SCFAs) are an important link in the maintenance and normalization of some important body functions. Recently, the metabolic component of the SCFAs effects has also been actively studied; the effect on body weight, insulin resistance and glycemia is of particular interest in the context of the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders. In this regard, it is relevant to study the characteristics of SCFAs' production in patients with impaired carbohydrate metabolism, mainly with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

The purpose of the research was to study the modern data on the synthesis peculiarities of SCFAs in healthy people and patients with impaired carbohydrate metabolism.

Material and methods. The data of domestic and foreign literature presented in PubMed, Google Scholar, ResearchGate, Elsevier, eLibrary, CyberLeninka databases, published mainly over the past 10 years, have been analyzed.

Results. According to the concept of the philometabolic nucleus, bacteria of certain species, which are of the greatest importance compared to the rest, are responsible for the synthesis of specific SCFAs. The gut microbiota (GM) has the property of plasticity – the ability to change its composition under the influence of various factors. Most studies describe the effect of GM and its metabolites on the carbohydrate metabolism, but an equally important aspect of this process is the effect of carbohydrate metabolism disorders on GM and its functional activity. In case of disorders of carbohydrate metabolism, some altered components of homeostasis negatively affect GM and its production of SCFAs. As a result, the total amount and variety of SCFAs decrease, which exacerbate the imbalance in relation to carbohydrate metabolism. There is evidence that in patients with T2DM, the concentration of butyrate, which has a positive effect on insulin resistance, body weight, fasting glycemia and postprandial glycemia, decreases. The concentration of propionate and acetate, which didn't show such a pronounced positive effect in studies on carbohydrate metabolism, on the contrary, increases.

Conclusion. The production of SCFAs by GM representatives depends on many factors, such as nutrition, physical activity, medication intake and the presence of chronic diseases. Numerous studies have confirmed the difference in the characteristics of the production of SCFAs in patients with T2DM and healthy people. The study of the peculiarities of GM metabolism in patients with T2DM is a tool in understanding the basics of therapy and lifestyle correction in both patients with T2DM and healthy people in order to prevent disorders of carbohydrate metabolism.

Keywords: short-chain fatty acids; gut microbiota; diabetes mellitus; hypoglycemic drugs

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) являются основными метаболитами кишечной микробиоты (КМ), выполняющими роль «посредника» в коммуникации между микробиотой и организмом хозяина.

В настоящее время активно изучают влияние КМ и ее метаболитов на течение различных заболеваний. Наиболее изучено взаимное влияние КЦЖК и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], также

активно исследуется связь с заболеваниями полости рта [2, 3], неврологическими расстройствами [4] и заболеваниями дыхательной системы [5]. Помимо этого, внимание уделяется влиянию КЦЖК на иммунную функцию организма [6]. Особый интерес КЦЖК представляют для эндокринологии. Существуют исследования, демонстрирующие положительное влияние КЦЖК на углеводный обмен. Основными положительными эффектами КЦЖК, наиболее часто упоминающимися в литературе, являются повышение чувства насыщения и, как следствие, уменьшение количества потребляемой пищи, снижение глюконеогенеза в печени, воспаления в жировой ткани, повышение продукции и секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и пептида YY (PYY) [7]. Широкий спектр полезных метаболических свойств позволяет рассматривать управление продукцией КЦЖК как мощное дополнение к сахароснижающей терапии при нарушениях углеводного обмена [8]. Напротив, выявленное изменение состава КЦЖК может служить предиктором определенных отклонений. Известно, что при нарушениях углеводного обмена, в том числе при сахарном диабете (СД), изменяется состав КМ: варьирует общее количество и соотношение различных видов бактерий. Вследствие этого изменяется и метаболизм КМ. Помимо снижения количества и смещения соотношения различных КЦЖК, повышается синтез других продуктов метаболизма, таких как амины, аминокислоты, желчные кислоты, индол и др. Избыточная продукция некоторых из них характеризуется негативным влиянием на многие органы и системы. Таким образом, изменение метаболизма КМ при СД 2 типа (СД2) представляет собой замкнутый круг, включающий влияние метаболических отклонений, характерных для СД2, на состав и функции КМ, а также прогрессирование нарушений углеводного обмена под воздействием модификации метаболической активности КМ.

Понимание того, каким образом изменяются метаболизм КМ и продукция КЦЖК при СД, важно для оценки прогноза заболевания. Кроме того, изучение звеньев, нарушающих гомеостаз КМ, актуально для воздействия на них с целью нивелирования одного из звеньев патогенеза СД2, реализуемого через КМ.

Одним из состояний, характеризующих нарушение количества и соотношения КМ, является синдром избыточного бактериального роста (СИБР). При нарушениях углеводного обмена его причинами могут быть автономная невропатия, вследствие которой нарушается моторика ЖКТ, а также меняется pH содержимого ЖКТ. СИБР характеризуется заселением тонкой кишки преимущественно фекальной микробиотой (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероидов и клостридий) [9]. Диагностическим критерием является обнаружение фекальной микрофлоры в концентрации более 10^5 КОЕ/мл в аспирате из тощей кишки. СИБР характеризуется мальабсорбцией (преимущественно жиров и витамина В₁₂), а также хронической диареей и метеоризмом. При этом метаболизм КМ смещается с продукции КЦЖК

на создание других метаболитов, таких как индикан, п-крезол, фенол, деконъюгированные желчные кислоты, аммиак [9]. Помимо этих изменений метаболизма КМ, при СИБР происходит избыточная продукция бактериального эндотоксина, усиливающего метаболические нарушения [10].

Факторы, влияющие на продукцию короткоцепочечных жирных кислот

Метаболизм КМ зависит от множества факторов, включая генетические, социальные (особенности образа жизни), а также влияние окружающей среды. Известно, что характеристики КМ и, соответственно, продукция КЦЖК изменяются при стрессе [11], зависят от регулярной физической активности [12], а также связаны с особенностями питания [13–15], наличием хронических заболеваний, в том числе с ожирением [16], приемом лекарственных средств и многими другими индивидуальными особенностями.

Данные клинических исследований продемонстрировали большее разнообразие КМ [17, 18] и расширенные метаболические возможности у профессиональных спортсменов по сравнению с людьми без регулярных физических нагрузок [18]. Экспериментальное исследование на мышах, выполняющих регулярные физические нагрузки, показало снижение количества бактерий типа *Bacteroidetes* и, наоборот, увеличение количества *Firmicutes* и *Proteobacteria* [19]. В то же время в клиническом исследовании была отмечена значительная вариабельность изменений метаболической активности КМ под влиянием физической активности, что коррелировало с соответствующими изменениями в отношении углеводного обмена. У части пациентов с предиабетом, вошедших в исследование Y. Liu и соавт., под влиянием регулярной физической активности отмечались положительные изменения в отношении метаболизма КМ и, соответственно, улучшение параметров углеводного обмена, однако в отношении некоторых пациентов отмечалось отсутствие какой-либо реакции КМ на физическую активность, что проявлялось в продукции метаболитов, оказывающих неблагоприятное влияние на углеводный обмен, нарастании инсулинорезистентности и ухудшении показателей гликемии. Был сделан вывод о восприимчивости КМ к физической активности, что, предположительно, детерминировано особенностями КМ [12] (рис. 1). Положительное влияние физической активности на продукцию КЦЖК было продемонстрировано в ряде исследований. Так, например, изучение метаболизма КМ у профессиональных спортсменов выявило повышенную продукцию КМ аминокислот и улучшение показателей углеводного обмена, а также более высокие уровни КЦЖК (ацетата, пропионата и бутирата) по сравнению с показателями контрольной группы, не отличающейся высокой физической активностью. Однако авторы исследования отмечают: затруднительно определить, что является



Рис. 1. Влияние особенностей питания и физической нагрузки на гликемию и чувствительность к инсулину в зависимости от особенностей кишечной микробиоты [12]

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ВСАА – аминокислоты с разветвленной цепью.

Fig. 1. The effect of dietary and physical activity on glycemia and insulin sensitivity, depending on the characteristics of gut microbiota [12]

причиной полученных результатов – физическая активность или особенности питания профессиональных спортсменов [20].

У лиц с составом КМ, восприимчивым к изменениям, вызванным физической активностью, повышается продукция КЦЖК, ГАМК и усиливается катаболизм ВСАА, что приводит к повышению чувствительности к инсулину и, следовательно, к профилактике прогрессирования нарушений углеводного обмена. Снижение уровня КЦЖК и ГАМК и повышение продукции метаболитов, неблагоприятно влияющих на углеводный обмен, у лиц, невосприимчивых к изменениям, характерным для регулярной физической активности, не оказывает влияния на большинство показателей гликемического контроля, снижает чувствительность к инсулину и способствует прогрессированию нарушений углеводного обмена.

Особый интерес представляет зависимость продукции КЦЖК от характера питания. В исследовании J.E. Harbison и соавт. метаболизма КМ у молодых людей и детей с СД 1 типа (СД1) или с антителами к островковым клеткам в сравнении с группой здоровых лиц того же возраста было обнаружено, что повышение суточного потребления углеводов на 10 г приводило к увеличению концентрации в плазме крови ацетата в среднем на 5,2 мкмоль/л в группе пациентов с СД1 или с антителами к островковым клеткам и на 4,1 мкмоль/л в контрольной группе, повышение поступления общего жира на 5 г/сут – к снижению концентрации ацетата в плазме крови в обеих группах. Изменение характера питания в сторону повышения употребления продуктов быстрого питания на 5% в сутки способствовало снижению разнообразия и равномерности

распределения КМ в 1-й группе [21]. В другом исследовании, предметом которого стало влияние кетогенной диеты на метаболизм КМ у пожилых лиц с риском развития болезни Альцгеймера с исходными когнитивными нарушениями или субъективными жалобами на когнитивные функции и субъективную память, было продемонстрировано, что при соблюдении в течение 6 нед кетогенной диеты, как и диеты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), наблюдалось незначительное снижение количества лактата при повышении количества пропионата в фекалиях. Уровень ацетата был значительно повышен при соблюдении пациентами диеты АНА, в то время как при кетогенной диете уровень ацетата немного снижался. Противоположным образом изменялся уровень фекального бутирата: у пациентов на кетогенной диете он повышался и, наоборот, на диете АНА снижался ($p < 0,05$) [22]. Данные наблюдения, с одной стороны, позволили выявить влияние особенностей питания на КМ и ее метаболическую активность, а с другой – стали основанием для выделения маркеров риска прогрессирования когнитивных нарушений со стороны состава и активности КМ.

Широко изучается взаимосвязь количества пищевых волокон в рационе и состава КЦЖК. В частности, исследование N. Prochazkova и соавт. выявило повышение уровня бутирата и капроата в биообразцах кала у лиц с избыточной массой тела с повышенным метаболическим риском при высоком потреблении цельнозерновых продуктов (не менее 75 г/сут в течение 8 нед) по сравнению с показателем при потреблении менее 10 г/сут [23]. В ряде исследований показано, что

потребление пищевых волокон может по-разному отражаться на синтезе КЦЖК. Предположительной причиной является различная степень восприимчивости КМ, зависящая от индивидуальных особенностей состава микроорганизмов. Так, в исследовании J. Tap и соавт. изучали влияние приема здоровыми женщинами различных видов растворимых пищевых волокон (15 г/сут, 1 нед) на общее количество КЦЖК в биообразцах кала и состав КМ, оцениваемый методом секвенирования 16S РНК. Наибольшие изменения были получены при приеме инулина. Был сделан вывод о том, что наличие определенных таксонов может быть предиктором изменения продукции КЦЖК при регулярном потреблении пищевых волокон [24]. Данный факт был зафиксирован и в других исследованиях. Особенности состава КМ предлагается использовать как основу для индивидуализированного подхода к назначению пищевых волокон с учетом состава КМ [25].

Предметом многочисленных исследований также является изменение КМ и ее метаболизма после бариатрических операций и других оперативных вмешательств на ЖКТ [26]. Большинство операций сопровождается изменением особенностей функционирования ЖКТ: снижается прямая стимуляция пищей секреции соляной кислоты, изменяется концентрация желчных кислот. Это приводит к изменению рН в просвете кишки. Кислая среда поддерживается благодаря синтезу КМ «кислотных» метаболитов: бутират, лактат, формиат, сукцинат [27]. Со снижением рН также ассоциировано уменьшение количества *Bacteroidetes*, являющихся продуцентами ацетата и пропионата. Послеоперационные изменения могут приводить к смещению рН в щелочную сторону и изменению пропорции КМ в сторону роста *E. coli* и снижения количества молочнокислых бактерий, включая *Lactobacillus*, *Leuconostoc* и *Pediococcus*, и бифидобактерий [28, 29].

Наконец, синтез КЦЖК изменяется под воздействием приема определенных лекарственных препаратов, как кратковременного (например, дисбиоз вследствие курса антибактериальной терапии) [30], так и продолжительного (например, прием сахароснижающих препаратов) [31].

Продукция короткоцепочечных жирных кислот при сахарном диабете 2 типа

Нарушение баланса КМ и ее функций является одним из 11 звеньев патогенеза СД2 [32]. Однако изменения гомеостаза организма, встречающиеся при СД2, сами по себе являются факторами риска нарушений в составе КМ, замыкая «порочный круг» в отношении этого звена патогенеза. Известно, что у пациентов с СД2 наблюдаются изменения микробиоты в сторону увеличения численности грамотрицательных бактерий и снижения количества грамположительных [33]. В связи со сдвигом соотношения представителей КМ наблюдаются изменения в метаболической активности КМ, в частности снижение продукции КЦЖК [34].

Наиболее активно в научной литературе обсуждается снижение продукции бутирата в связи с тем, что основной источник его продукции – грамположительные бактерии [35]. Уменьшение количества бутирата ассоциировано с изменением рН в просвете кишки, ослаблением защитных свойств кишечной стенки, нарушением регуляции процессов обмена электролитов и воды [36]. Кроме того, со снижением концентрации бутирата связано изменение проницаемости слизистых барьеров и, соответственно, понижение их защитных свойств, а также уменьшение активации инкретиновых механизмов секреции инсулина [37]. Бутират, несомненно, обладает выраженными протекторными свойствами в отношении углеводного обмена. Другие важные КЦЖК, ацетат и пропионат, которые, как и бутират, находятся в организме в гораздо большем количестве, чем остальные КЦЖК, не продемонстрировали аналогичных полезных свойств. Ацетат и пропионат используются в качестве субстратов для глюконеогенеза и липогенеза в печени и периферических тканях [38].

Изменение продукции бутирата у пациентов с СД2 описывается Т. Агога и соавт. как следствие уменьшения количества основных продуцентов бутирата *Roseburia* и *Faecalibacterium prausnitzii*. По причине того, что снижение бутирата ассоциировано с негативными метаболическими эффектами, исследователи рассматривают трансплантацию фекальной микробиоты, обогащение рациона питания компонентами, направленными на нормализацию состава и функции КМ (например, различными пищевыми волокнами и пробиотиками), а также повышение уровня бутирата с помощью его приема в виде добавок как эффективный механизм управления СД2 и предиабетом (рис. 2) [39].

Влияние циркадных ритмов на КМ здоровых лиц, пациентов с предиабетом и с СД2 было изучено в работе S. Reitmeier и соавт. Исследователи отмечали зависимость между временем получения биообразца кала и составом бактерий, представленных в нем. Помимо уже известных выводов о снижении биоразнообразия КМ у пациентов с СД2, были получены результаты, указывающие на нарушение суточных осцилляций КМ у пациентов с СД2. Примечательно, что промежуточный вариант ритмичности суточных изменений КМ наблюдался у пациентов с предиабетом. Пропорционально нарушению суточного ритма изменений состава микробиома были также отмечены ритмичные изменения в метаболизме бактерий. Однако наибольшая взаимосвязь с суточными колебаниями была отмечена относительно КЦЖК с разветвленной цепью (изокапроновой, изомасляной, изокапроновой), которые представлены в небольших количествах по сравнению с ацетатом, пропионатом и бутиратом. При этом не было зафиксировано различий в характере питания и образе жизни между группами обследованных [40].

Помимо вариаций в количестве КЦЖК, изменение метаболизма КМ также касается избыточной продукции других метаболитов – бактериальных эндотоксинов, направленных на индукцию воспалительных процессов

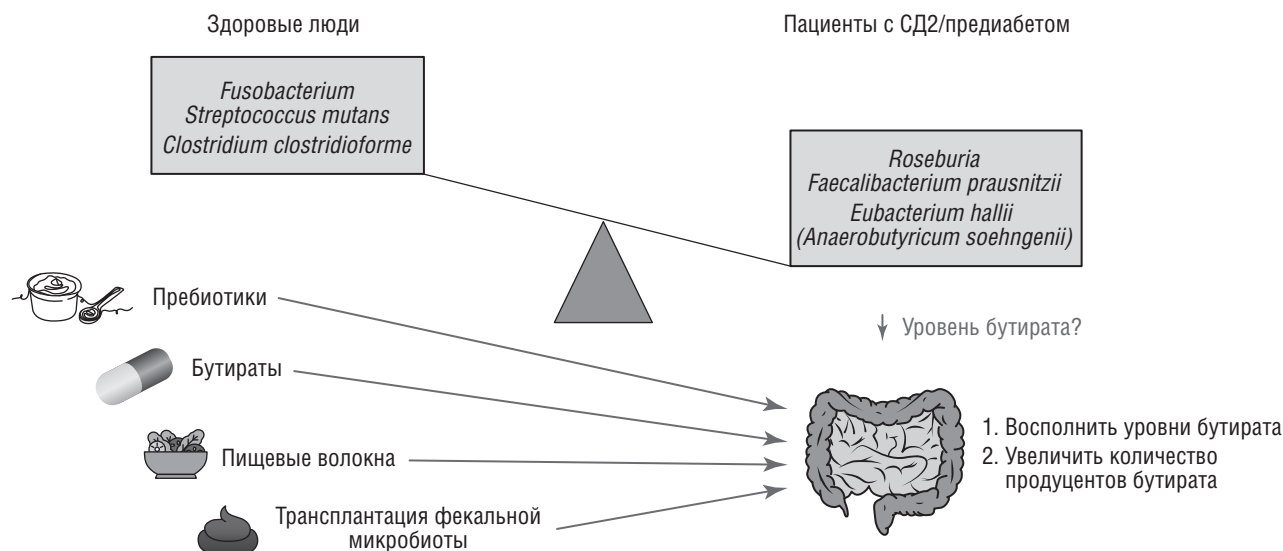


Рис. 2. Изменения кишечной микробиоты и продукции бутирата у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) и предиабетом и способы влияния на продукцию бутирата [39]

Fig. 2. Changes in the gut microbiota and butyrate production in healthy individuals and patients with type 2 diabetes mellitus and prediabetes and ways to influence butyrate production [39]

в тканях. Эндотоксины представлены липополисахаридами – гликолипидными компонентами внешней мембраны грамотрицательных бактерий [41]. Повышение уровня бактериальных эндотоксинов продемонстрировало негативное влияние на течение СД. Искусственная индукция эндотоксинемии в эксперименте на мышах с поддержанием высокого уровня в плазме липополисахаридов постоянной подкожной инфузией спровоцировала повышение уровня глюкозы в плазме натощак, усиление инсулинорезистентности, а также повышение жировой массы тела [42].

Влияние сахароснижающей терапии на синтез короткоцепочечных жирных кислот

Наибольшее количество данных в современной литературе, изучающей взаимосвязь состава и функционирования КМ и приема сахароснижающих препаратов, посвящено метформину. К. Forslund и соавт. обнаружили положительную корреляцию между количеством бутират-продуцирующих бактерий и эффективностью действия метформина. Напротив, резистентность к метформину была ассоциирована с повышением количества грамотрицательных бактерий рода *Escherichia* [43]. Помимо влияния функционального состояния КМ на фармакологическое действие метформина, немаловажно и обратное влияние метформина на состав и функции КМ. В исследовании М. Zhang и соавт. на крысах продемонстрировано положительное влияние метформина на повышение биоразнообразия КМ и общего количества КЦЖК в кале. Отмечено повышение числа таких представителей КМ, как *Blautia*, *Bacteroides*, *Butyrococcus* и *Phascolactobacterium*, являющихся продуцентами

бутирата. При этом важно, что все животные получали рацион с повышенным содержанием жиров, что, как известно, является фактором, препятствующим формированию биоразнообразия микробиоты [44, 45]. Исследование J. de la Cuesta-Zuluaga и соавт. продемонстрировало повышение при приеме метформина количества таких продуцентов КЦЖК, как *Butyrivibrio*, *Bifidobacterium bifidum*, *Megasphaera* и некоторых видов *Prevotella*, а также *Akkermansia muciniphila*, известных своей способностью к деградации пристеночного муцина и, как следствие, улучшению углеводного обмена [46, 47]. Влияние метформина на КМ пациентов с СД2, не получавших ранее лечение, было изучено Н. Wu и соавт. С помощью секвенирования генома с использованием образцов кала было отмечено, что при лечении метформином у обследуемых пациентов повышалось количество представителей КМ, участвующих в синтезе КЦЖК [48]. Таким образом, исследователи подчеркивают посредническую роль КЦЖК в механизме действия метформина на углеводный обмен через модуляцию состава КМ, что подтверждается отсутствием сахароснижающего эффекта при внутривенном введении метформина [49].

Среди препаратов инкретинового ряда в отношении влияния на функции КМ наиболее изучены ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Исследования агонистов рецепторов ГПП-1 представлены в небольшом количестве и подчеркивают влияние этих препаратов на состав и функционирование КМ преимущественно благодаря изменению скорости пассажа пищи в тонкой кишке и влиянию на пищевые привычки пациентов. В частности, при назначении пациентам с исходно идентифицированными 33 флотипами представителей КМ терапии лираглутидом было отмечено увеличение

количества представителей 13 филотипов и снижение представительства 20 филотипов. Среди 13 филотипов, количество которых изменилось в большую сторону, были *Allobaculum*, *Turicibacter*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Butyrivibrio*, *Desulfovibrio*, лишь немногие из них способны к продукции КЦЖК. В то же время к 20 филотипам, количество представителей которых снизилось, относились *Bacteroides*, *Clostridia*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, являющиеся продуцентами бутирата [50–52].

Изучение влияния препаратов класса иДПП-4, а именно вилдаглиптина, продемонстрировало повышение количества КЦЖК-продуцирующих бактерий [53]. В отношении ситаглиптина также было отмечено повышение разнообразия КМ, в том числе положительное влияние на количество бактерий – продуцентов бутирата. В результате лечения крыс с индуцированным сахарным диабетом было отмечено повышение количества *Roseburia*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* и снижение количества *Blautia* и *Firmicutes*, в то время как относительное содержание *Clostridium* осталось без изменений [54]. Примечательно, что исследование влияния саксаглиптина продемонстрировало противоположные результаты: было отмечено снижение *Bacteroides* и *Prevotella*, а также повышение *Firmicutes* [52]. Однако последнее исследование, в отличие от предыдущего, проводилось не на крысах, а на мышах, что, предположительно, могло послужить причиной получения различных результатов.

Результаты исследования влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) свидетельствуют о снижении количества бактерий, продуцирующих эндотоксин, и о повышении количества бактерий – продуцентов КЦЖК [55]. Исследование S. Nata и соавт. подтверждает данные результаты, однако авторы подчеркивают, что механизм модуляции КМ при приеме иНГЛТ-2 неизвестен [56]. Особого внимания заслуживает влияние иНГЛТ-1/иНГЛТ-2, поскольку иНГЛТ-1 экспрессируются главным образом в кишечнике. Ингибирование иНГЛТ-1 не только способствует повышению секреции ГПП-1 и PYY, но и увеличивает продукцию КМ пропионата [57, 58].

Влияние других сахароснижающих препаратов на синтез КЦЖК на данный момент изучено мало. Имеются сведения о положительном эффекте препаратов сульфонилмочевины на метаболизм КМ у пациентов с СД2, однако выводы в исследовании были основаны на косвенных данных по уровню гиппуровой кислоты, фенилаланина и триптофана в моче, а не на данных о составе и функционировании КМ [59]. Влияние тиазолидиндионов на КМ было рассмотрено

в исследовании J. Bai и соавт., зафиксировавших снижение относительной численности *Proteobacteria* у крыс, получавших пиоглитазон и имевших рацион с повышенным содержанием жиров, по сравнению с крысами, находившимися на аналогичном рационе, но не получающими терапию тиазолидиндионами, что было ассоциировано со снижением уровня плазменного эндотоксина. Несмотря на очевидные положительные метаболические свойства (снижение уровня плазменного эндотоксина), данные об изменении продукции КЦЖК у пациентов, получающих тиазолидиндионы, отсутствуют [60].

Заключение

Способность КМ изменять свой состав и функции под влиянием различных факторов – это важный элемент гомеостаза. На разнообразие и продукцию КЦЖК влияет множество факторов, в том числе питание, физическая активность, прием лекарственных препаратов и наличие хронических заболеваний. Модуляция КМ под влиянием изменений гомеостаза, наблюдающихся при СД2, является в снижении общего количества и биоразнообразия микробиома, что приводит к соответственному снижению продукции КЦЖК. Учитывая положительное влияние КЦЖК на звенья патогенеза СД2, снижение их продукции является дополнительным фактором риска прогрессирования метаболических нарушений, что замыкает так называемый порочный круг. Особенно актуальным в настоящее время является исследование способов влияния на КМ и ее метаболизм за счет особенностей питания, персонализированного подбора сахароснижающей терапии, физической активности и других аспектов изменения образа жизни. Данных в этом отношении на сегодняшний день опубликовано недостаточно, однако несомненно важна сбалансированность питания и регулярного приема пищевых волокон в поддержании оптимального количества и соотношения представителей КМ, а также их метаболической активности. В проводимых в настоящее время исследованиях подчеркивается особая роль бутирата как фактора влияния на углеводный обмен. Не менее актуальным предметом исследований являются особенности суточных изменений метаболизма КМ и продукции КЦЖК. Понимание механизмов физиологических и патологических изменений КМ и ее метаболизма, а также обратимости этих изменений и способов влияния на них может выступать в роли ключа к управлению КМ как одного из звеньев патогенеза СД2.

Сведения об авторах

Демидова Татьяна Юльевна (*Tatiana Yu. Demidova*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Теплова Анна Сергеевна (Anna S. Teplova) – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: anna_kochina_@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>

Литература

1. Ардатская М.Д. Роль низкомолекулярных метаболитов кишечной микробиоты в патогенезе, диагностике и профилактике колоректального рака // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 3. С. 13–21.
2. Свирин В.В., Богданова В.О., Ардатская М.Д. Динамика микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и оценка возможности его коррекции // Медицинский алфавит. 2018. Т. 2, № 8. С. 14–20.
3. Леонов Г.Е., Вараева Ю.Р., Ливанцова Е.Н., Стародубова А.В. Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 4. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19>
4. Тренева Е.В., Булгакова С.В., Романчук П.И., Захарова Н.О., Сиротко И.И. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5, № 9. С. 26–52. DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03>
5. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. Т. 29, № 2. С. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59>
6. Noyal A., Asnicar F., Vijay A., Kouraki A., Visconti A., Louca P. et al. Genetic and gut microbiome determinants of SCFA circulating and fecal levels, postprandial responses and links to chronic and acute inflammation // Gut Microbes. 2023. Vol. 15, N 1. Article ID 2240050. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2240050>
7. Anachad O., Taouil A., Taha W., Bennis F., Chegiani F. The implication of short-chain fatty acids in obesity and diabetes // Microbiol. Insights. 2023. Vol. 16. Article ID 11786361231162720. DOI: <https://doi.org/10.1177/11786361231162720>
8. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Просянников М.Ю. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040>
9. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 88–95. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-88-95>
10. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473, N 7346. P. 174–180. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
11. Becattini S., Sorbara M.T., Kim S.G., Littmann E.L., Dong Q., Walsh G. et al. Rapid transcriptional and metabolic adaptation of intestinal microbes to host immune activation // Cell Host Microbe. 2021. Vol. 29, N 3. P. 378–393.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.003>
12. Liu Y., Wang Y., Ni Y., Cheung C.K., Lam K.S., Wang Y. et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention // Cell Metab. 2020. Vol. 31, N 1. P. 77–91.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>
13. Park J., Bushita H., Nakano A., Hara A., Ueno H.M., Ozato N. et al. Ramen consumption and gut microbiota diversity in Japanese women: cross-sectional data from the NEXIS cohort study // Microorganisms. 2023. Vol. 11, N 8. P. 1892. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081892>
14. Almanza-Aguilera E., Cano A., Gil-Lespinaud M., Burguera N., Zamora-Ros R., Agudo A. et al. Mediterranean diet and olive oil, microbiota, and obesity-related cancers. From mechanisms to prevention // Semin. Cancer Biol. 2023. Vol. 95. P. 103–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.08.001>
15. Zhang L., Liu Y., Wang X., Zhang X. Physical exercise and diet: regulation of gut microbiota to prevent and treat metabolic disorders to maintain health // Nutrients. 2023. Vol. 15, N 6. P. 1539. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15061539>
16. Bica I.C., Pietrosel V.A., Salmen T., Diaconu C.T., Fierbinteanu Braticovici C., Stoica R.A. et al. The effects of cardioprotective antidiabetic therapy on microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus – a systematic review // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, N 8. P. 7184. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087184>
17. Брагина Т.В., Шевелева С.А., Елизарова Е.В., Рыкова С.М., Тутельян В.А. Структура маркеров микробиоты кишечника в крови у спортсменов и их взаимосвязь с рационом питания // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 4. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-4-35-46>
18. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E. et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level // Gut. 2018. Vol. 67. P. 625–633. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>
19. Choi J.J., Eum S.Y., Rampersaud E., Daunert S., Abreu M.T., Toborek M. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome // Environ. Health Perspect. 2013. Vol. 121, N 6. P. 725–730. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306534>
20. Dalton A., Mermier C., Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis // Gut Microbes. 2019. Vol. 10, N 5. P. 555–568. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1562268>
21. Harbison J.E., Thomson R.L., Wentworth J.M., Louise J., Roth-Schulze A., Battersby R.J. et al. Associations between diet, the gut microbiome and short chain fatty acids in youth with islet autoimmunity and type 1 diabetes // Pediatr. Diabetes. 2021. Vol. 22, N 3. P. 425–433. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.13178>
22. Nagpal R., Neth B.J., Wang S., Craft S., Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment // EBioMedicine. 2019. Vol. 47. P. 529–542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.032>
23. Procházková N., Venlet N., Hansen M.L., Lieberoth C.B., Dragsted L.O., Bahl M.I. et al. Effects of a wholegrain-rich diet on markers of colonic fermentation and bowel function and their associations with the gut microbiome: a randomised controlled cross-over trial // Front. Nutr. 2023. Vol. 10. Article ID 1187165. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1187165>
24. Tan J., Ribeiro R., Barker C., Daien C., De Abreu Silveira E., Holmes A. et al. Functional profiling of gut microbial and immune responses toward different types of dietary fiber: a step toward personalized dietary interventions // Gut Microbes. 2023. Vol. 15, N 2. Article ID 2274127. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2274127>
25. Devarakonda S., Superdock D., Ren J., Johnson L., Loinard-Gonzalez A., Poole A. Gut microbial features and dietary fiber intake predict gut microbiota response to resistant starch supplementation // medRxiv. [Preprint]. 2023. Article ID 23287665. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.03.24.23287665>
26. Егшатын Л.В., Кушханашхова Д.А., Ермилова Е.С., Аскерханов Р.Г. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций. // Эндокринная хирургия. 2019. Т. 13, № 1. С. 5–16. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/serg10112>
27. Kettle H., Donnelly R., Flint H.J., Marion G. pH feedback and phenotypic diversity within bacterial functional groups of the human gut // J. Theor. Biol. 2014. Vol. 342. P. 62–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2013.10.015>
28. Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers // Diabetes. 2010. Vol. 59, N 12. P. 3049–3057. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-0253>
29. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B., Grant S., Gavin J., Aguilar R. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell – centric classification schema // Diabetes Care. 2016. Vol. 39, N 2. P. 179–186. DOI: <https://doi.org/10.2337/dcl15-1585>
30. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V.L., Cohen H. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020. Vol. 10. Article ID 572912. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
31. Liu W., Luo Z., Zhou J., Sun B. Gut microbiota and antidiabetic drugs: perspectives of personalized treatment in type 2 diabetes mellitus // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. Vol. 12. Article ID 853771. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853771>
32. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher F.M., Da Silva N.F., Khanolkar M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292, N 3. P. E740–E747. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006>

33. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes // *Science*. 2018. Vol. 359. P. 1151–1156. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
34. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноктинова О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 10. С. 97–104. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>
35. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K., Vanhoutvin S., Troost F.J., Brumme R.J. Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27, N 2. P. 104–119. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
36. Chassaing B., Raja S.M., Lewis J.D., Srinivasan S., Gewirtz A.T. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 4, N 2. P. 205–221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.04.001>
37. Yadav H., Lee J.H., Lloyd J., Walter P., Rane S.G. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288, N 35. P. 25 088–25 097. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.452516>
38. Schwirtz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18, N 1. P. 190–195. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
39. Arora T., Tremaroli V. Therapeutic potential of butyrate for treatment of type 2 diabetes // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. Article ID 761834. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.761834>
40. Reitmeier S., Kiessling S., Clavel T., List M., Almeida E.L., Ghosh T.S. et al. Arrhythmic gut microbiome signatures predict risk of type 2 diabetes // *Cell Host Microbe*. 2020. Vol. 28, N 2. P. 258–272.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.004>
41. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Кумельский Е.Д., Половинкина В.В. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия // *Ожирение и метаболизм*. 2021. Т. 18, № 3. С. 320–326. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12750>
42. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007. Vol. 56, N 7. P. 1761–1772. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
43. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Chatelier E., Sunagawa S. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // *Nature*. 2015. Vol. 528. P. 262–266. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature15766>
44. Zhang M., Yang X.J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, N 40. P. 8905–8909. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i40.8905>
45. Zhang X., Zhao Y., Xu J., Xue Z., Zhang M., Pang X. et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. Article ID 14405. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep14405>
46. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V., Velasquez-Mejia E.P., Carmona J.A., Abad J.M. et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, N 1. P. 54–62. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>
47. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W., Lee M.S. et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice // *Gut*. 2014. Vol. 63, N 5. P. 727–735. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>
48. Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Manneras-Holm L. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug // *Nat. Med.* 2017. Vol. 23, N 7. P. 850–858. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
49. Bonora E., Cigolini M., Bosello O., Zancanaro C., Capretti L., Zaveroni I. et al. Lack of effect of intravenous metformin on plasma concentrations of glucose, insulin, C-peptide, glucagon and growth hormone in non-diabetic subjects // *Curr. Med. Res. Opin.* 1984. Vol. 9, N 1. P. 47–51. DOI: <https://doi.org/10.1185/03007998409109558>
50. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota // *Environ. Microbiol.* 2017. Vol. 19, N 1. P. 29–41. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
51. Zhu L. B., Zhang Y. C., Huang H. H., Lin J. Prospects for clinical applications of butyrate-producing bacteria // *World J. Clin. Pediatr.* 2021. Vol. 10, N 5. P. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i5.84>
52. Wang L., Li P., Tang Z., Yan X., Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Article ID 33251. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep33251>
53. Zhang Q., Xiao X., Li M., Yu M., Ping F., Zheng J. et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 10. Article ID e0184735 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>
54. Yan X., Feng B., Li P., Tang Z., Wang L. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. Article ID 2093171. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2093171>
55. Deng L., Yang Y., Xu G. Empagliflozin ameliorates type 2 diabetes mellitus-related diabetic nephropathy via altering the gut microbiota // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. 2022. Vol. 1867, N 12. Article ID 159234. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159234>
56. Hata S., Okamura T., Kobayashi A., Bamba R., Miyoshi T., Nakajima H. et al. Gut microbiota changes by an SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, alters metabolites compared with those in a low carbohydrate diet in db/db mice // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 17. P. 3531. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14173531>
57. Lehmann A., Hornby P.J. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016. Vol. 310, N 11. P. G887–G898. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2016>
58. Wang L., Liang C., Song X., Jia X., Wang X., Zhang Y. et al. Canagliflozin alters the gut, oral, and ocular surface microbiota of patients with type 2 diabetes mellitus // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Article ID 1256292. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256292>
59. Huo T., Xiong Z., Lu X., Cai S. Metabonomic study of biochemical changes in urinary of type 2 diabetes mellitus patients after the treatment of sulfonylurea antidiabetic drugs based on ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry // *Biomed. Chromatogr.* 2015. Vol. 29, N 1. P. 115–122. DOI: <https://doi.org/10.1002/bmc.3247>
60. Bai J., Zhu Y., Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats // *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 194. P. 717–726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.043>

References

1. Ardatskaya M.D. The role of low molecular weight metabolites of the intestinal microbiota in the pathogenesis, diagnosis and prevention of colorectal cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2017; (3): 13–21. (in Russian)
2. Svirin V.V., Bogdanova O.V., Ardatskaya M.D. Dynamics of oral microbiocenosis in inflammatory periodontal diseases and assessment of its correction possibility. *Meditsinskiy alfavit* [Medical Alphabet]. 2018; 2 (8): 14–20. (in Russian)
3. Leonov G.E., Varaeva Yu.R., Livantsova E.N., Starodubova A.V. The oral microbiome in the context of systemic disease. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (4): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19> (in Russian)
4. Treneva E., Bulgakova S., Romanchuk P., Zakharova N., Sirotko I. The brain and microbiota: neuroendocrine and geriatric aspects. *Byulleten' nauki i praktiki* [Bulletin of Science and Practice]. 2019; 5 (9): 26–52. DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03> (in Russian)
5. Zol'nikova O.Yu., Potkhverashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Intestinal short-chain fatty acids in patients with bronchial asthma. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2019; 29 (2): 53–59. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59> (in Russian)
6. Nogal A., Asnicar F., Vijay A., Kouraki A., Visconti A., Louca P. et al. Genetic and gut microbiome determinants of SCFA circulating and fecal levels, postprandial responses and links to chronic and acute inflammation. *Gut Microbes*. 2023; 15 (1): 2240050. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2240050>
7. Anachad O., Taouil A., Taha W., Bennis F., Chegiani F. The implication of short-chain fatty acids in obesity and diabetes. *Microbiol Insights*. 2023; 16: 11786361231162720. DOI: <https://doi.org/10.1177/11786361231162720>
8. Sheveleva S.A., Kuvaeva I.B., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Prosyannikov M.Yu. Gut microbiome: from the reference of the norm to pathology. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (4): 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040> (in Russian)
9. Ardatskaya M.D. Excessive bacterial growth syndrome in small intestine up-to-date diagnostics methods and approaches to therapeutic

- correction. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2016; (14): 88–95. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-88-95> (in Russian)
10. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473 (7346): 174–80. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
 11. Becattini S., Sorbara M.T., Kim S.G., Littmann E.L., Dong Q., Walsh G., et al. Rapid transcriptional and metabolic adaptation of intestinal microbes to host immune activation. *Cell Host Microbe*. 2021; 29 (3): 378–93.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.003>
 12. Liu Y., Wang Y., Ni Y., Cheung C.K., Lam K.S., Wang Y., et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell Metab*. 2020; 31 (1): 77–91.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>
 13. Park J., Bushita H., Nakano A., Hara A., Ueno H.M., Ozato N., et al. Ramen consumption and gut microbiota diversity in Japanese women: cross-sectional data from the NEXIS cohort study. *Microorganisms*. 2023; 11 (8): 1892. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081892>
 14. Almanza-Aguilera E., Cano A., Gil-Lespinaud M., Burguera N., Zamora-Ros R., Agudo A., et al. Mediterranean diet and olive oil, microbiota, and obesity-related cancers. From mechanisms to prevention. *Semin Cancer Biol*. 2023; 95: 103–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.08.001>
 15. Zhang L., Liu Y., Wang X., Zhang X. Physical exercise and diet: regulation of gut microbiota to prevent and treat metabolic disorders to maintain health. *Nutrients*. 2023; 15 (6): 1539. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15061539>
 16. Bica I.C., Pietroșel V.A., Salmen T., Diaconu C.T., Fierbinteanu Braticovici C., Stoica R.A., et al. The effects of cardioprotective antidiabetic therapy on microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus – a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (8): 7184. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087184>
 17. Bragina T.V., Sheveleva S.A., Elizarova E.V., Rykova S.M., Tutelyan V.A. The structure of blood gut microbiota markers in athletes and their relationship with the diet. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2022; 91 (4): 35–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-4-35-46> (in Russian)
 18. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018; 67: 625–33. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>
 19. Choi J.J., Eum S.Y., Rampersaud E., Daunert S., Abreu M.T., Toborek M. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect*. 2013; 121 (6): 725–30. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306534>
 20. Dalton A., Mermier C., Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes*. 2019; 10 (5): 555–68. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1562268>
 21. Harbison J.E., Thomson R.L., Wentworth J.M., Louise J., Roth-Schulze A., Battersby R.J., et al. Associations between diet, the gut microbiome and short chain fatty acids in youth with islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2021; 22 (3): 425–33. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.13178>
 22. Nagpal R., Neth B.J., Wang S., Craft S., Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019; 47: 529–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.032>
 23. Procházková N., Venlet N., Hansen M.L., Lieberoth C.B., Dragslet L.O., Bahl M.I., et al. Effects of a wholegrain-rich diet on markers of colonic fermentation and bowel function and their associations with the gut microbiome: a randomised controlled cross-over trial. *Front Nutr*. 2023; 10: 1187165. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1187165>
 24. Tan J., Ribeiro R., Barker C., Daien C., De Abreu Silveira E., Holmes A., et al. Functional profiling of gut microbial and immune responses toward different types of dietary fiber: a step toward personalized dietary interventions. *Gut Microbes*. 2023; 15 (2): 2274127. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2274127>
 25. Devarakonda S., Superdock D., Ren J., Johnson L., Loinard-Gonzalez A., Poole A. Gut microbial features and dietary fiber intake predict gut microbiota response to resistant starch supplementation. *medRxiv [Preprint]*. 2023: 23287665. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.03.24.23287665>
 26. Egshatyan L.V., Kushkhanashkhova D.A., Ermilova E.S., Askerkhanov R.G. Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery. *Endokrinnaia khirurgiya [Endocrine Surgery]*. 2019; 13 (1): 5–16. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/serg10112> (in Russian)
 27. Kettle H., Donnelly R., Flint H.J., Marion G. pH feedback and phenotypic diversity within bacterial functional groups of the human gut. *J Theor Biol*. 2014; 342: 62–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2013.10.015>
 28. Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J., et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010; 59 (12): 3049–57. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-0253>
 29. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B., Grant S., Gavin J., Aguilar R. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell – centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016; 39 (2): 179–86. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
 30. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., Sdepanian V.L., Cohen H. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 572912. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
 31. Liu W., Luo Z., Zhou J., Sun B. Gut microbiota and antidiabetic drugs: perspectives of personalized treatment in type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 853771. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853771>
 32. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher F.M., Da Silva N.F., Khanolkar M., et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292 (3): E740–7. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006>
 33. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X., et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018; 359: 1151–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
 34. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2020; 92 (10): 97–104. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778> (in Russian)
 35. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K., Vanhoutvin S., Troost F.J., Brumme R.J. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27 (2): 104–19. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
 36. Chassaing B., Raja S.M., Lewis J.D., Srinivasan S., Gewirtz A.T. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017; 4 (2): 205–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.04.001>
 37. Yadav H., Lee J.H., Lloyd J., Walter P., Rane S.G. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem*. 2013; 288 (35): 25 088–97. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.452516>
 38. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18 (1): 190–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
 39. Arora T., Tremaroli V. Therapeutic potential of butyrate for treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 761834. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.761834>
 40. Reitmeier S., Kiessling S., Clavel T., List M., Almeida E.L., Ghosh T.S., et al. Arrhythmic gut microbiome signatures predict risk of type 2 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2020; 28 (2): 258–72.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.004>
 41. Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Kumel'sky E.D., Polovinkina V.V. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2021; 18 (3): 320–6. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12750> (in Russian)
 42. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56 (7): 1761–72. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
 43. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Chatelier E., Sunagawa S., et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015; 528: 262–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature15766>
 44. Zhang M., Yang X.J. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (40): 8905–9. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i40.8905>
 45. Zhang X., Zhao Y., Xu J., Xue Z., Zhang M., Pang X., et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep*. 2015; 5: 14405. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep14405>
 46. De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V., Velasquez-Mejía E.P., Carmona J.A., Abad J.M., et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading Akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut. *Diabetes Care*. 2017; 40 (1): 54–62. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>
 47. Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W., Lee M.S., et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014; 63 (5): 727–35. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>

48. Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Manneras-Holm L., et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017; 23 (7): 850–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
49. Bonora E., Cigolini M., Bosello O., Zancanaro C., Capretti L., Zaveroni I., et al. Lack of effect of intravenous metformin on plasma concentrations of glucose, insulin, C-peptide, glucagon and growth hormone in non-diabetic subjects. *Curr Med Res Opin.* 1984; 9 (1): 47–51. DOI: <https://doi.org/10.1185/03007998409109558>
50. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017; 19 (1): 29–41. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
51. Zhu L. B., Zhang Y. C., Huang H. H., Lin J. Prospects for clinical applications of butyrate-producing bacteria. *World J Clin Pediatr.* 2021; 10 (5): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i5.84>
52. Wang L., Li P., Tang Z., Yan X., Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep.* 2016; 6: 33251. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep33251>
53. Zhang Q., Xiao X., Li M., Yu M., Ping F., Zheng J., et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS One.* 2017; 12 (10): e0184735 DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>
54. Yan X., Feng B., Li P., Tang Z., Wang L. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 2093171. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2093171>
55. Deng L., Yang Y., Xu G. Empagliflozin ameliorates type 2 diabetes mellitus-related diabetic nephropathy via altering the gut microbiota. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022; 1867 (12): 159234. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159234>
56. Hata S., Okamura T., Kobayashi A., Bamba R., Miyoshi T., Nakajima H., et al. Gut microbiota changes by an SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, alters metabolites compared with those in a low carbohydrate diet in db/db mice. *Nutrients.* 2022; 14 (17): 3531. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14173531>
57. Lehmann A., Hornby P.J. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 310 (11): G887–98. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2016>
58. Wang L., Liang C., Song X., Jia X., Wang X., Zhang Y., et al. Canagliflozin alters the gut, oral, and ocular surface microbiota of patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1256292. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256292>
59. Huo T., Xiong Z., Lu X., Cai S. Metabonomic study of biochemical changes in urinary of type 2 diabetes mellitus patients after the treatment of sulfonylurea antidiabetic drugs based on ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2015; 29 (1): 115–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/bmc.3247>
60. Bai J., Zhu Y., Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *J Ethnopharmacol.* 2016; 194: 717–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.043>

Для корреспонденции

Ефимцева Элеонора Африкановна – старший научный сотрудник
отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии
ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
Адрес: 167982, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ГСП-2,
ул. Первомайская, д. 50
Телефон: (8212) 24-16-83
E-mail: el.efimz@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0144-854X>

Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И.

Роль щелочной фосфатазы кишечника в развитии ожирения. Модуляция активности фермента высокожировой диетой и пищевыми волокнами

The role of intestinal alkaline phosphatase in the development of obesity. Modulation of enzyme activity by high fat diet and dietary fiber

Efimtseva E.A., Chelpanova T.I.

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», 167982, г. Сыктывкар, Российская Федерация

Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Centre “Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”, 167982, Syktyvkar, Russian Federation

Интерес к тканеспецифическому изоферменту кишечной щелочной фосфатазе (КЩФ) в последние годы возрос в связи с расстройствами пищевого поведения, повлекшими широкое распространение ожирения и алиментарно-зависимых заболеваний. Ожирение рассматривается как воспаление слабой интенсивности, которое сопровождается проявлением различных метаболических осложнений и нарушением гомеостаза кишечника. КЩФ является одним из участников защитного механизма против воспалительных и инфекционных процессов в организме, осуществляя ферментативную детоксикацию бактериального липополисахарида – триггера воспалительного процесса. Снижение активности КЩФ способствует возникновению воспалительных заболеваний и повышению риска развития ожирения.

Цель работы – обобщить современные представления о роли КЩФ, участвующей в молекулярном механизме развития ожирения, вызванного

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания по теме НИР «Восприятие текстуры пищи, содержащей гидроколлоиды, у людей с различным типом пищевого поведения» (FUUU-2022-0066), № 1021051201895-9-3.1.8 (2022–2026 гг.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция исследования, написание текста – Ефимцева Э.А.; сбор, анализ и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – оба автора.

Для цитирования: Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Роль щелочной фосфатазы кишечника в развитии ожирения. Модуляция активности фермента высокожировой диетой и пищевыми волокнами // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 44–60. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-44-60>

Статья поступила в редакцию 08.08.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. The work was carried out as part of the state assignment on the research topic “Perception of the texture of food containing hydrocolloids in people with different types of eating behavior” (FUUU-2022-0066), No. 1021051201895-9-3.1.8 (2022–2026).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Research concept, text writing – Efimtseva E.A.; collection and analysis of the material, data processing, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – both authors.

For citation: Efimtseva E.A., Chelpanova T.I. The role of intestinal alkaline phosphatase in the development of obesity. Modulation of enzyme activity by high fat diet and dietary fiber. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 44–60. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-44-60> (in Russian)

Received 08.08.2023. **Accepted** 19.01.2024.

несбалансированным питанием, и оценить влияние на активность фермента высокожировой диеты и пищевых волокон.

Материал и методы. Поиск литературы по выяснению роли КЩФ в развитии ожирения проводили по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ResearchGate, РИНЦ.

Результаты. КЩФ предотвращает развитие воспалительного процесса, участвуя в детоксикации токсичного бактериального липополисахарида и обменных продуктов, ограничивая транслокацию бактерий из кишечника в различные ткани и органы макроорганизма. Фермент поддерживает целостность кишечного барьера, влияя на синтез и правильную локализацию белков плотных контактов между клетками кишечного эпителия, способствует изменению состава микробиоты в сторону снижения численности патогенных бактерий и повышения сообщества полезных микроорганизмов. КЩФ участвует в регуляции всасывания жирных кислот и влияет на процесс адипогенеза. Мониторинг активности КЩФ, присутствующей в фекалиях человека, позволяет прогнозировать раннее развитие метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа – осложнений, связанных с ожирением. Отдельные компоненты пищи модулируют активность КЩФ. В зависимости от количества, типа, состава жиров и длительности их потребления наблюдают или повышение, или снижение активности КЩФ, тогда как пищевые волокна стимулируют активность фермента.

Заключение. Активность КЩФ может быть рассмотрена в качестве раннего предиктора развития ожирения. Снижение ее активности способствует развитию ожирения, вызванного высокожировым питанием. Высокая активность фермента содействует поддержанию гомеостаза кишечника и ограничивает трансэпителиальное перемещение бактерий, ослабляя воспалительный процесс, индуцируемый липополисахаридами, избыточная концентрация которых выявляется при ожирении. Стимулирование активности КЩФ посредством диетического вмешательства снижает риск развития ожирения и метаболических осложнений.

Ключевые слова: кишечная щелочная фосфатаза; воспаление; ожирение; высокожировая диета; пищевые волокна

Interest to the tissue-specific intestinal isoenzyme of alkaline phosphatase (IAP) has increased in recent years due to eating disorders that have led to widespread obesity and diet-related diseases. Obesity is considered as an inflammation of low intensity, which is accompanied by the manifestation of various metabolic complications and a disturbance of intestinal homeostasis. IAP is one of the participants in the mechanism of the macroorganism protection against inflammatory and infectious processes, carrying out enzymatic detoxification of bacterial lipopolysaccharide (the trigger of the inflammatory process). Deficiency of IAP activity contributes to the risk of obesity, inflammatory diseases.

The objective of the research was to summarize the current understanding of the role of IAP involved in the molecular mechanism of diet-induced obesity and to evaluate the impact of dietary components – fats and dietary fiber on IAP activity.

Material and methods. A literature search on the role of IAP in the development of obesity was carried out using PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ResearchGate, RSCI databases.

Results. IAP prevents the development of the inflammatory process by participating in the detoxification of toxic bacterial products, limiting the translocation of pathogenic bacteria from the intestine to various tissues and organs of the macroorganism. The enzyme maintains the integrity of the intestinal barrier, influencing the synthesis and proper localization of tight junction's proteins between intestinal epithelial cells, promotes changes in the composition of the microbiota, decreasing pathogenic bacteria and increasing the population of the community of beneficial microorganisms. IAP is involved in the regulation of fatty acid absorption and influences on the adipogenesis. Monitoring the activity of IAP present in human stool can predict the early development of such complications associated with obesity as metabolic syndrome and diabetes mellitus. Some nutrients modulate IAP activity. Depending on the amount, type, composition of fats and the duration of their consumption, either an increase or decrease in the IAP activity are observed, while dietary fibers stimulate the activity of the enzyme.

Conclusion. IAP activity can be considered as an early predictor of the risk of obesity. Deficiency of IAP activity contributes to the development of obesity caused by high-fat diet. The high activity of the enzyme contributes to the support of intestinal homeostasis and limits transepithelial movement of bacteria, weakening the inflammatory process induced by lipopolysaccharides, the excess concentration of which is detected in obesity. Stimulating enzyme activity through dietary intervention reduces the risk of obesity and metabolic complications.

Keywords: intestinal alkaline phosphatase; inflammation; obesity; high fat diet; dietary fiber

Высококалорийное, несбалансированное питание с преобладанием жиров, углеводов, соли и дефицитом пищевых волокон (ПВ) в рационе современного человека на фоне малоподвижного образа жизни приводит к различным патологическим состояниям, среди которых особое место занимает ожирение. Широкое распространение ожирения среди разновозрастного населения служит побудительным мотивом к поиску ранних предикторов, которые имели бы диагностическое значение в прогнозе развития алиментарно-зависимых заболеваний, формировании избыточной массы тела и повышенного риска возникновения ожирения.

Согласно современным представлениям ожирение связывают с хроническим воспалением слабой интенсивности, вызванным микробными компонентами и провоспалительными цитокинами [1]. Детоксикация провоспалительных бактериальных продуктов в организме достигается с помощью различных эндогенных механизмов, в том числе посредством каталитической активности многофункционального фермента щелочной фосфатазы (ЩФ, КФ 3.1.3.1) и его тканеспецифического кишечного изофермента (КЩФ) [2].

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы рассматривается не только в качестве предиктора воспалительных и инфекционных заболеваний, кишечных расстройств различной этиологии, но и в качестве важной терапевтической мишени для моделирования и лечения метаболических заболеваний, связанных с ожирением [сердечно-сосудистых расстройств, сахарного диабета 2 типа (СД2), артериальной гипертензии и др.] и с некоторыми расстройствами пищевого поведения [3].

Имеются утверждения о том, что активность ЩФ в сыворотке крови человека положительно коррелирует с жировой массой тела и связана с более атерогенным липидным профилем [4]. Экспериментальные животные (мыши) с нокаутом гена кишечного изофермента *Akr3*^{-/-} имеют признаки ожирения [5].

Известно, что для снижения избыточной массы тела, предотвращения ожирения рекомендуются диеты, в основе которых лежит рациональное питание с преобладанием в рационе продуктов со сниженной калорийностью, обеспечивающих быстрое насыщение. Продукты растительного происхождения характеризуются именно такими свойствами благодаря значительному содержанию растворимых и нерастворимых ПВ, которые посредством различных физиологических механизмов воздействуют на процессы пищеварения и усвоения пищи [6].

Представляет интерес выяснить роль КЩФ в формировании избыточной массы тела, риске развития ожирения и связанных с ним метаболических нарушений. Сведения об участии КЩФ в развитии ожирения, особенно в отношении человека, на настоящий момент малочисленны и противоречивы.

Цель данного обзора – обобщить современные представления о роли КЩФ как одного из участников

молекулярного механизма развития ожирения и оценить влияние таких компонентов пищи, как жиры и ПВ на активность КЩФ.

Физиологическая роль кишечного изофермента щелочной фосфатазы

Изозимы щелочной фосфатазы, локализация кишечного изофермента щелочной фосфатазы.

ЩФ (фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты, щелочная фосфомоноэстераза, ЩФ, КФ 3.1.3.1) – гомодимерный фермент, катализирующий гидролиз сложноэфирной связи различных эндогенных и экзогенных моноэфиров фосфорной кислоты. Этот металлофермент содержит в активном центре обеих субъединиц ионы Zn^{2+} и Mg^{2+} . Фермент связан с помощью гликозилфосфатидилинозитольного якоря с апикальной клеточной мембраной, отделяясь от которой остается активным и способным функционировать в свободном виде в цитоплазме клеток различных органов и вне клеточного пространства – в различных биологических жидкостях.

У человека и животных ЩФ представлена в виде изоферментов, которые обнаруживаются преимущественно в определенных тканях: кишечнике, плаценте, эмбриональных клетках. Кроме строго тканеспецифических изоферментов в организме функционирует тканеспецифический изозим ЩФ, который обнаруживается в крови и в тканях различных органов (печени, почках, легких, костях и др.).

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы у человека кодируется геном *ALPI*, у лабораторных мышей – *Akr3* [экспрессия в двенадцатиперстной кишке (ДПК)] и *Akr 6* (экспрессируется по всему кишечнику), у лабораторных крыс – *IAP1 (Alpi1)* и *IAP2 (Alpi2)*, тождественный *Akr3* [7].

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы локализуется на апикальной мембране щеточной каймы кишечного эпителия и секретируется через апикальную мембрану микроворсинок в виде везикул в люминальную полость, а через базальную мембрану энтероцитов в небольшом количестве в виде сурфактант-подобных частиц – в лимфу и в кровоток (1–2% от общей активности ЩФ). Наибольшая активность КЩФ определяется в слизистой оболочке и просвете ДПК, со снижением активности вдоль кишечника – от тощей и подвздошной кишки до относительно низкого уровня в толстой кишке, отсутствует в желудке [8]. Кроме того, активность КЩФ обнаруживается в фекалиях животных и человека в результате секреции фермента энтероцитами в люминальную полость, смывания кишечного эпителия и слизи и составляет до 70–80% от общей фосфатазной активности стула [9].

У человека активность КЩФ прижизненно определять проблематично из-за инвазивности взятия образцов ткани кишечника, поэтому в качестве альтернативы предлагают использовать анализ фосфатазной

активности в фекалиях (фекальная КЩФ – фКЩФ). По результатам 5-летнего исследования J. Malo и соавт. [10] показано, что у здоровых людей активность фКЩФ составляет ≥ 65 Ед/г содержимого стула, тогда как активность ниже этого уровня оценивается исследователями как состояние недостаточности активности (дефицита) КЩФ. Примечательно, что активность КЩФ у людей различается в зависимости от группы крови: самая высокая активность у обладателей групп 0 (I) и В (III), а самая низкая – у лиц с группой А (II) [8]. С увеличением возраста активность КЩФ снижается одновременно с возникающими негативными последствиями, связанными с возрастной дисфункцией кишечного барьера, воспалительными расстройствами, обусловленными изменениями в микробиоте, что выявлено при обследовании пожилых пациентов, пациентов со стомой и в экспериментах на лабораторных животных [11].

Выяснение функций КЩФ проведено в основном на экспериментальных данных, полученных на лабораторных животных соответствующими биохимическими методами. Представления о биологических эффектах, опосредованных КЩФ, в последние годы расширяются за счет исследований с использованием экзогенных препаратов ЩФ, выделенных и очищенных из определенных биологических источников или созданных в виде рекомбинантных форм фермента. В настоящее время проходят клинические исследования по изучению препаратов экзогенных ЩФ, вводимых в организм перорально или инъекционным путем; предварительные данные показывают, что они безопасны, неиммуногенны и обладают широким терапевтическим потенциалом [11, 12].

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы и дефосфорилирование липополисахарида (ЛПС) и нуклеотидов. Важнейшей функцией фермента является обеспечение защиты организма против инфекционных агентов, в частности ЛПС, основного компонента наружной мембраны клеточной оболочки грамотрицательных бактерий. Высвобождаясь в просвет кишки после гибели бактериальных клеток, ЛПС активирует толл-подобные рецепторы (TLR), в основном TLR4, промотируя транслокацию транскрипционного ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) в ядра клеток через MyD88-зависимый или независимый путь, или же освобождает фактор некроза опухоли α (ФНО α), действующий через рецептор 1 ФНО α , инициируя сигнальный каскад, приводящий к высвобождению воспалительных медиаторов – интерлейкинов [(ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8], ФНО α и др. и к локальному воспалению. Эндотоксины транслоцируются из кишечника в кровотоки, где ЛПС-связывающий белок (LBP) передает ЛПС на CD14 и запускает сигнальный каскад через MyD88 (цитозольный адаптерный белок), вызывая состояние эндотоксемии и хронического воспаления [13–15].

Обнаружено, что ЛПС является эндогенным субстратом ЩФ. В составе молекулы бактериального ЛПС,

а именно в его фосфолипидной части – липиде А, присутствуют 2 фосфатные группы, одна из которых под действием ЩФ удаляется из этого токсичного продукта, образуя монофосфорил липид А; токсичность ЛПС при этом снижается в 100 раз, а дефосфорилированный ЛПС проявляет себя как антагонист TLR4 [13, 14]. Дефосфорилируя бактериальный ЛПС, КЩФ ингибирует активацию NF- κ B и его транслокацию в ядро, разъединяет ЛПС с рецепторным комплексом TLR4/MyD-88 и тем самым снижает эндотоксические проявления, ослабляя воспаление [14, 15].

Кроме ЛПС, КЩФ дефосфорилирует метилированные цитозин-гуанозин динуклеотиды (компоненты бактериальной ДНК) и флагеллин (белок, обнаруженный в бактериальных жгутиках), также индуцирующие воспалительные реакции хозяина [16], и гидролизует продукты обмена веществ – нуклеотиды (например, уридинтрифосфат, аденозинтрифосфат, АТФ), которые угнетают рост микробиоты кишечника [17, 18].

Через регуляцию транспорта бикарбоната (HCO_3^-), нейтрализующего кислотность среды, КЩФ участвует в контроле люминального pH, что отражается на росте, разнообразии и благополучии кишечного бактериального сообщества. При более щелочном pH в ДПК активность КЩФ усиливается на апикальной поверхности эпителия, что благоприятствует повышению дефосфорилирующей активности изофермента [19].

При различных воспалительных заболеваниях уровень мРНК КЩФ может снижаться. Так, при кишечных расстройствах (дисбиозе, язвенном колите, муковисцидозе, целиакии, диарее, вызванной антибиотиками, и др.) наблюдают снижение активности КЩФ, полагая, что отдельные провоспалительные цитокины (как, например, ИЛ-1 β и ФНО α) способны ингибировать экспрессию гена (*ALPI*), кодирующего КЩФ у человека, и генов КЩФ у лабораторных животных [20]. Однако имеются и противоположные данные, полученные в экспериментах на лабораторных мышах с помощью дифференцированного ингибирования изоферментов ЩФ. Обнаружено, что при колите активность КЩФ возросла по сравнению с активностью у животных контрольной группы (активность в контроле – 13% от общей активности ЩФ) [21].

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы и кишечный барьер. Полагают, что повышенная проницаемость кишечного барьера является не только основной этиологической причиной многих желудочно-кишечных заболеваний, но и одним из факторов, способствующих развитию ожирения. КЩФ рассматривают как один из биомаркеров целостности кишечного барьера [22].

Кишечный барьер включает слои, причем в функционировании каждого вовлечена КЩФ:

- слой клеток эпителия, содержащий КЩФ, активный как в слизистой оболочке, так и в полости кишки, детоксицирующий провоспалительные продукты;
- физический барьер – 2-слойный муцин (плотный внутренний, прилегающий к клеткам эпителия и рыхлый

внешний – к просвету кишки с комменсальными бактериями), препятствующий проникновению патогенных бактерий в слизистую оболочку;

- слой клеток эпителия, избирательно осуществляющий эпителиальный/трансцеллюлярный транспорт нутриентов, электролитов, ионов, воды из кишечной полости в системный кровоток; плотные контакты между этими клетками обеспечиваются белками плотных соединений (TJP, tight junction proteins) – зоналинами (ZO), окклюдинами, клаудинами и др., ограничивающими парацеллюлярный транспорт бактерий, бактериальных продуктов в кровоток;
- бокаловидные клетки и клетки Панета, секретирующие муцин и антибактериальные белки [22].

На эмбриональных фибробластах мышей с нокаутом гена (*Akr3^{-/-}*) показано, что потеря активности КЩФ приводит к снижению способности детоксицировать бактериальные патогены и к снижению экспрессии ключевых белков межклеточных плотных контактов в ткани кишечника. У нокаутных мышей (*Akr3^{-/-}*) и у мышей с дефицитом КЩФ (делецией гена *Akr3*) линии C57BL/6 снижены уровни TJP – зоналинов ZO-1, ZO-2, окклюдина и клаудина по сравнению с показателями у мышей дикого типа [23]. Аномально сниженная экспрессия данных белков способствует повышению проницаемости кишечного барьера и усилению межклеточного транспорта бактерий и ЛПС из кишечника [24].

В экспериментах *in vitro* на культуре раковых клеток человека Caco-2 и T84 показано, что сверхэкспрессия гена КЩФ способствовала повышению в 2 раза уровня мРНК ZO-1 и ZO-2. Полагают, что КЩФ является одним из регуляторов проницаемости кишечного барьера, функционирующего посредством механизма изменения уровней белков плотных контактов и их локализации [23]. Нарушение целостности каждого слоя кишечного барьера может привести к повышенной проницаемости («протекание кишечника», «дырявый кишечник») и, как следствие, к кишечным (болезнь Крона, язвенный колит) и системным расстройствам [11, 22, 23].

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы и микробиота. Показано, что КЩФ способствует росту различных комменсальных бактерий за счет поддержания оптимального pH на люминальной поверхности кишечной стенки и в люминальной полости и снижения уровня токсичных бактериальных продуктов и продуктов обмена веществ (например, АТФ) посредством их дефосфорилирования [18, 25].

Известно, что потеря части комменсальных бактерий может привести к снижению разнообразия микробиоты, к активной колонизации кишечника потенциально патогенными представителями микробного сообщества и, как следствие, к уязвимости кишечной среды [26]. При воспалении толстой кишки (где обычно присутствует наибольшее количество разнообразных бактерий, особенно грамотрицательных) активность КЩФ определяется чаще всего высокой, хотя необходимо учитывать, что в данном случае возможен вклад ЩФ нейтрофилов и макрофагов за счет инфильтрации очага воспаления [27].

Метаболическая активность различных микробных представителей обуславливает продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые образуются в толстой кишке в результате ферментации неперевариваемых остатков растительной пищи гликозидгидролазами бактерий. КЦЖК являются активными участниками обменных и репарационных процессов, происходящих в организме, в том числе в кишечном эпителии, трофическими субстратами как для жизнедеятельности колоноцитов, так и для микробиома и сигнальными молекулами оси «кишечник–мозг» [28, 29]. В этой связи гиперкалорийные диеты с высоким содержанием насыщенных жиров, трансжиров, простых углеводов и обедненные ПВ (западные диеты), способны изменить количественный состав и разнообразие микробиоты, лишить кишечное микробное сообщество необходимых питательных веществ. Такие условия вынуждают бактерии люминальной среды «обращаться» к богатому гликопротеинами муциновому слою слизистой оболочки (в частности, муцину-2, MUC-2), что приводит к повреждению слизистого слоя, барьерной дисфункции и усилению локального воспаления [30]. Судя по положительной корреляции между активностью КЩФ в слизистой оболочке слепой кишки и содержанием муцинов в данной кишке и муцинами в стуле, можно заключить, что слизь служит отличным резервуаром для КЩФ [31].

Микробные метаболиты – КЦЖК, как участники сигнальных путей оси «кишечник–мозг», активируют G-рецепторы свободных жирных кислот (СЖК) – GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2), PR109A (HCAR2) и стимулируют продукцию гастроинтестинальных гормонов сытости и насыщения, регулирующих аппетит [32]. Наиболее значимыми среди КЦЖК являются бутират, пропионат и ацетат (составляют 95% от общего количества КЦЖК). Обнаружено, что бутират активирует экспрессию гена КЩФ тонкой кишки и повышает активность фермента [33], пропионат является наиболее сильным активатором рецептора FFAR2, вовлеченного в регуляцию уровня жирных кислот, инсулина и глюкозы, а ацетат способствует стимуляции продукции анорексигенных нейропептидов, регулирующих энергетический гомеостаз [28, 32, 34]. Продукцию бутирата преимущественно связывают с деятельностью представителей бактериального филума *Firmicutes*, а пропионата – с *Bacteroidetes*. Соотношение этих филумов в толстой кишке обсуждается в связи с набором избыточной массы тела и с риском развития ожирения [35].

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы и регуляция абсорбции жирных кислот. Полагают, что КЩФ является регулятором усвоения пищевых жиров в тонкой кишке. Абсорбция СЖК в тонкой кишке при употреблении высокожировой пищи сопровождается увеличением секреции КЩФ энтероцитами и повышением активности в сыворотке крови. Поглощение СЖК может происходить пассивно – путем диффузии, а также через липидные рафты щеточной каймы апикальной мембраны энтероцитов с привлечением трансмембранных белков-переносчиков, например CD36. Локализованная

совместно с CD36 на липидных рафтах КЩФ взаимодействует с транспортером, регулируя трансмембранный транспорт длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК) посредством фосфорилирования/дефосфорилирования CD36. КЩФ активирует CD36 путем дефосфорилирования гликопротеина по остатку Thr92, что приводит к поглощению ДЦЖК. В фосфорилированном состоянии CD36 неактивен. При высокожировом рационе (ВЖР) уровень CD36, как и активность КЩФ, повышается, способствуя ускоренному транспорту ДЦЖК [7, 36].

Активность кишечного изофермента щелочной фосфатазы при ожирении

Развитие ожирения может быть обусловлено как генетическими, физиологическими и психологическими факторами, так и некоторыми факторами окружающей среды. Этиология ожирения, связанного с избыточным питанием, в большинстве случаев обусловлена энергетическим дисбалансом. При избыточной калорийности рациона питания с преобладанием легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров в сочетании с гиподинамией происходит нарушение баланса между потребляемой и расходуемой энергией, при этом потребление энергии, как правило, превышает расход [29, 32]. Известно, что ожирение проявляется повышением массы тела (ИМТ ≥ 30 кг/м² для взрослых представителей европеоидной популяции), чрезмерным накоплением жировой массы в различных частях тела и вокруг жизненно важных органов, а также сопутствующими метаболическими расстройствами, обусловленными хроническим вялотекущим воспалением [37].

У людей с избыточной массой тела и ожирением, а также у тучных экспериментальных животных обнаруживаются морфологические и функциональные изменения кишечного барьера, обусловленные гиперфагией. Большое количество и тип потребляемых пищевых веществ у лиц с ожирением стимулируют пролиферацию и дифференцировку кишечного эпителия, вызывают гиперплазию абсорбирующих клеток, увеличение количества которых обуславливает повышенное всасывание пищевых веществ, способствуют дезинтеграции TJР и повышенной проницаемости кишечной стенки [38].

Жировая ткань за счет гипертрофированных адипоцитов продуцирует большое количество различных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и др.), участвующих в патогенезе ожирения. Повышенный уровень СЖК при ожирении не только запускает каскад провоспалительных сигналов, но и вызывает разобщение инсулинового сигналинга, приводя к инсулинорезистентности (ИР) и СД2, а также к циррозу печени и другим метаболическим нарушениям [9]. На фоне ожирения, сопровождаемого активацией сигнальных путей и хроническим вялотекущим воспалением, гормональным дисбалансом и дисбиозом, формируется метаболический синдром (МС), который характеризуется не только накоплением висцерального жира, но и артериальной

гипертензией, гипергликемией, ИР, дислипидемией [39]. Однако замечено, что у лабораторных мышей, содержащихся на ВЖР (45% жира по калорийности), добавление в рацион экзогенной КЩФ телят (100 Ед/мл питьевой воды, 6 нед) предотвращало эндотоксемию и развитие МС. Добавление препарата экзогенной КЩФ привело к коррекции липидного профиля – увеличению концентрации липопротеинов высокой плотности и снижению склонности к атерогенезу у экспериментальных животных [40].

M.S. Malo [9] и J. Malo и соавт. [10] выявили корреляцию между активностью фКЩФ и определенными показателями липидного и углеводного обмена и предложили использовать показатель активности фКЩФ в качестве возможного биомаркера «начинающегося метаболического синдрома» и «начинающегося диабета» у формально здоровых индивидуумов. Авторы, однако, предостерегают, что при интерпретации результатов следует учитывать возможное модулирующее влияние отдельных факторов (например, некоторых компонентов пищи, лекарственных средств и др.). Так, у лиц с ожирением и высокой активностью фКЩФ (>65 Ед/г содержимого стула) не развивается СД2, тогда как низкая активность фермента (<65 Ед/г стула), выявленная у здоровых лиц, свидетельствовала о возможном начале проявления у них МС. При низкой активности фКЩФ (<65 Ед/г стула) у обследованных лиц обнаруживается повышенный уровень глюкозы в плазме натощак и повышенный риск развития СД2. Авторы на основании результатов обследования заключили, что при снижении активности фКЩФ на каждые 25 Ед/г содержимого стула риск развития СД2 увеличивается на 35%. В этой связи исследователями предложено регулярно мониторировать активность фКЩФ, чтобы вовремя диагностировать начало развития осложнений ожирения – МС и СД2 [9, 10].

В экспериментах на крысах, которые в течение 8 нед получали ВЖР, были выявлены резистентные и предрасположенные к ожирению особи. Обнаружено, что при употреблении ВЖР предрасположенные к ожирению особи имели в ≈ 3 раза более низкую активность КЩФ в ткани ДПК по сравнению с устойчивыми к ожирению животными, у которых активность КЩФ оставалась неизменной или была несколько выше, чем у получавших низкожировую пищу [41]. Резистентные к ожирению грызуны были способны «держаться воспаление под контролем» [42].

В экспериментах на трансгенных мышах со сверхэкспрессией химерной человеческой КЩФ было показано, что повышенная активность КЩФ способствует улучшению барьерной функции кишечника за счет поддержания целостности слоя муцина, снижающего всасывание пищевых липидов при потреблении животными ВЖР [43].

Мыши с нокаутом гена *Acp3^{-/-}*, экспрессируемого в ДПК, и сниженной активностью КЩФ при кормлении ВЖР становятся тучными, у них развиваются гиперлипидемия и стеатоз печени в результате ускоренного

усвоения жира, а также обнаруживаются дисбактериоз и склонность к колитам, в отличие от мышей дикого типа. Кроме того, у нокаутных мышей обнаружены повышенная проницаемость кишки, высокий уровень ЛПС и признаки МС (накопление висцерального жира, повышенный уровень глюкозы в крови, гиперинсулинемия, эндотоксемия) [38, 40]. При этом одновременно происходит увеличение экспрессии гена *Akr6*, контролирующего синтез КЩФ в тощей и подвздошной кишке, сопровождаемое повышением экспрессии транспортера CD36, облегчающего транспорт ДЦЖК [7]. Повышение активности КЩФ за счет перорального введения экзогенного ферментного препарата КЩФ заметно облегчало состояние МС у нокаутных мышей, которые получали ВЖР [8].

Показано, что причиной снижения активности КЩФ может быть дисбиоз, при этом также возможно развитие МС, включающего метаболические и гормональные нарушения (ИР, артериальную гипертензию, гиперлипидемию и др.), и СД2 [44].

Белково-энергетическая недостаточность влияет на активность КЩФ, вызывая ее снижение и, как следствие этого, уменьшение способности дефосфорилировать патогены, что является важным моментом для тяжелобольных пациентов, находящихся в критическом состоянии или на энтеральном питании [45]. Так, голодание пациентов перед оперативным вмешательством сопровождается снижением у них активности КЩФ в люминальной жидкости подвздошной кишки на 50%, что может осложнить выздоровление [24]. Возобновление питания после голодания восстанавливает активность КЩФ [8].

Влияние высокожировой диеты на активность кишечного изофермента щелочной фосфатазы

На экспрессию гена и активность КЩФ влияют различные пищевые ингредиенты, включая жиры, белки, углеводы, макро- и микроэлементы, витамины, ПВ, фитосоединения. Избыточное потребление отдельных пищевых веществ при несбалансированном питании может заметно повлиять на активность КЩФ [46]. Так, сверхкалорийные западные диеты с избыточным содержанием жира в пище (>35% от калорийности рациона) и дефицитом продуктов растительного происхождения являются основной причиной распространения ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, ведущих к развитию СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и других патологических состояний [22, 39].

В ряде работ показано, что секреция КЩФ повышается (примерно на 20–50%) у экспериментальных животных в ответ на поступление высокожировой пищи [42, 47, 48]. Полагают, что подъем активности фермента при поступлении избыточного количества жира в кишечник может быть ответной реакцией на возрастающий уровень ЛПС [40]. При длительном употреблении ВЖР лабораторными крысами активность КЩФ претерпевает изменения

в зависимости от отдела кишечника и от состояния углеводного обмена (СД2, нарушение толерантности к глюкозе) [47].

Другие авторы, наоборот, приводят данные о снижении экспрессии гена КЩФ, считая, что снижение активности связано именно с высоким содержанием жира в рационе, провоцирующем избыточное содержание ЛПС [41]. Так, у крыс, склонных к ожирению, индуцированному ВЖР, активность КЩФ снижалась (на 46% в ДПК) [47] и, по-видимому, могла «истощаться» из-за сверхвысокой концентрации ЛПС [41]. При стандартном содержании жира в диете лабораторных мышей (10% в контрольном рационе) наблюдали умеренную стимуляцию активности КЩФ, тогда как при избыточном содержании жира (свыше 60%) было обнаружено депрессивное действие на ферментативную активность [49]. По мнению J.P. Lalles [46], при избыточном содержании жира резервов адаптивного механизма противэндотоксиновой защиты посредством дефосфорилирования ЛПС может оказаться недостаточно, чтобы сдерживать повышение концентрации эндотоксина и его транслокацию; в результате возникают условия для развития метаболических нарушений, связанных с состоянием ожирения.

У людей с избыточной массой тела или ожирением происходят изменения в составе микробиоты, связанные с уменьшением количества микроорганизмов филума *Bacteroidetes* и увеличением *Firmicutes*. При этом, как полагают, последние более эффективно извлекают энергию из неперевариваемых питательных веществ (в том числе из клетчатки), способствуя формированию избыточной массы тела. У лиц со сниженной массой тела, наоборот, обнаруживается высокая численность микроорганизмов *Bacteroidetes* [50].

Высокожировой рацион модулирует микробиоту кишечника и способствует преобладанию грамотрицательных бактерий, что сопровождается возрастанием концентрации ЛПС в кишечнике и в плазме крови, увеличением массы тела, накоплением триглицеридов в печени, развитием ИР и СД2. Повышенный уровень ЛПС вызывает изменения эпителиального слоя стенки кишечника, нарушая контакты между энтероцитами и создавая повышенную проницаемость кишечного барьера как для СЖК, так и для ЛПС. КЩФ способна предотвращать вызванное ВЖР локальное воспаление и МС у лабораторных мышей посредством снижения концентрации эндотоксина ЛПС, абсорбция которого происходит из кишечника в кровь интрацеллюлярно в составе хиломикрон или парацеллюлярно [40].

Высокое содержание жиров в пище подавляет экспрессию генов TJP (*ZO-1*, окклюдина и клаудина), нарушает их правильную клеточную локализацию, что приводит к ухудшению структуры кишечного барьера и его дисфункции, способствуя повышенному парацеллюлярному транспорту эндотоксинов [22].

Полагают, что количество жира в пище и соотношение различных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), например в маслах, могут по-разному влиять на экспрессию КЩФ [8]. Западные диеты характеризуются

Влияние различных диет, обогащенных пищевыми волокнами, на активность щелочной фосфатазы кишечника у лабораторных животных
Effects of dietary fiber-enriched diets on intestinal alkaline phosphatase activity in laboratory animals

Пищевые волокна <i>Dietary fiber</i>	Объект исследования <i>Object of study</i>	Диета, продолжительность <i>Diet, duration</i>	Влияние пищевых волокон на фосфатазную активность <i>Effect of dietary fiber on phosphatase activity</i>	Наблюдаемые эффекты пищевых волокон <i>Observed effects of dietary fiber</i>	Источники литературы <i>Reference</i>
Цитрусовый пектин (ЦП)	Крысы Wistar, ♀, масса тела 175–220 г (n=18)	Группы: 1-я: контроль – стандартная диета без клетчатки; 2-я: стандартная гранулированная диета (ПВ 100–200 г/кг рациона); 3-я: ЦП (180 г/кг рациона) (12–15 нед)	↓ удельная активность ЩФ слизистой в верхней части тощей кишки в группе 3. «→» ЩФ в слизистой средней части тощей и подвздошной кишки в группе 3	↑ длина и сырой вес тонкой кишки. ↑ глубина крипт и толщина мышечного слоя в средней части тощей и подвздошной кишки в группе 3. «→» абсорбция глюкозы в тощей и подвздошной кишке в группах 2, 3	[58]
Гуаровая камедь (ГК), целлюлоза (ЦЕЛ)	Крысы Wistar, ♀, масса тела ≈200 г (n=20)	Группы: 1-я: сахароза; 2-я: смесь сахарозы и крахмала; 3-я: смесь сахарозы и крахмала + ГК (40 г/кг диеты); 4-я: смесь сахарозы и крахмала + ЦЕЛ (100 г/кг диеты) (30 дней)	↓ активность КЩФ слизистой тонкой кишки в группе 3. ↑ активность КЩФ слизистой тонкой кишки в группе 4	↑ длина тонкой кишки. ↑ уровень ДНК. ↑ митотическая активность. ↑ масса слизистой оболочки, улучшение толерантности к глюкозе за счет снижения скорости пищеварения и всасывания сахаров в группе 3	[59]
ЦЕЛ, люцерны волокно, пектин высокометоксилированный (П), ГК, метамуцил (псиллим)	Крысы Wistar, ♀, масса тела 200 г	Диета без ПВ – контроль. Диета с добавлением в рацион ПВ, группы: 1-я: ЦЕЛ (10%); 2-я: волокно из люцерны (10%); 3-я: П (5%); 4-я: ГК (5%); 5-я: метамуцил (10%) (4 нед)	↑ удельная активность КЩФ в проксимальном отделе тонкой кишки в группах 1, 4, 5. «→» общая активность ЩФ во всех группах	↓ уровень белка слизистой в проксимальной трети тонкой кишки в группах 1–5. ↑ активность тимидинкиназы в дистальном отделе тонкой кишки в группах 2, 4, 5. ↑ активность инвертазы в проксимальном отделе тонкой кишки в группах 1, 4, 5. «→» экзокринные ферменты поджелудочной железы	[60]
ЦЕЛ, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), ГК	Крысы Wistar, ♀, масса тела 240 г (n=36)	Группы (100 г ПВ/кг диеты): 1-я: ЦЕЛ – контроль; 2-я: КМЦ; 3-я: ГК (3 нед)	↓ активность ЩФ слизистых оболочек проксимальных и дистальных участков тонкой кишки в группах 2 и 3	↓ скорость роста крыс и потребление пищи. ↑ пролиферация клеток слизистой тонкой и толстой кишки в группах 2 и 3	[61]
ЦП	Крысы Wistar, ♀, масса тела 49–53 г, 4 нед	Группа контроля: основная жидкая диета без ПВ. Группа ЦП: основная жидкая диета, 2.5% ЦП (2 нед)	↑ специфическая (удельная) активность ЩФ слизистой подвздошной кишки в группе ЦП	↑ длина тонкой кишки, высота ворсинок и глубина крипт, скорость образования крипт в тощей и подвздошной кишке в группе ЦП	[62]
Свежая капуста (<i>Brassica oleracea</i>), плоды гуавы (<i>Psidium guajava</i>) как источники ПВ (целлюлозы, гемипеллюлозы, пектина) и лигнина, шелуха семян подорожника (<i>Plantago ovata</i>) – источник ПВ (слизистый ПС)	Белые крысы-отъемыши Wistar, ♀, масса тела 27–35 г (n=42)	Группы: 1-я: контроль без ПВ. Рационы, содержащие ПВ: 2-я: ПВ капуста (5 г/100 г рациона); 3-я: ПВ капуста (10 г/100 г); 4-я: ПВ гуавы (5 г/100 г); 5-я: ПВ гуавы (10 г/100 г); 6-я: ПВ шелухи семян подорожника (1 г/100 г); 7-я: ПВ шелухи семян подорожника (2 г/100 г) (36 дней)	↑ общая активность ЩФ слизистой тонкой кишки в группе 4. ↓ общая активность ЩФ слизистой тонкой кишки в группах 3 и 7. ↑ удельная активность ЩФ слизистой тонкой кишки в группах 2, 4 и 5	↑ общий белок в группах 2 и 4. ↓ общий белок слизистой тонкой кишки в группах 3 и 5. ↓ общая активность сахаразы в группах 3 и 5, мальтазы в группах 2, 3, 5, лактазы в группах 2, 3. ↓ удельная активность сахаразы в группах 6 и 7, мальтазы в группах 2, 4, 5, 7, лактазы в группах 3, 6 и 7 в слизистой тонкой кишки	[63]

Пищевые волокна <i>Dietary fiber</i>	Объект исследования <i>Object of study</i>	Диета, продолжительность <i>Diet, duration</i>	Влияние пищевых волокон на фосфатазную активность <i>Effect of dietary fiber on phosphatase activity</i>	Наблюдаемые эффекты пищевых волокон <i>Observed effects of dietary fiber</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Пшеничные отруби (ПО), овсяные отруби, кукурузная мука, метилцеллюлоза (МЦ), ГК, картофельный крахмал (КК), сырой и термически обработанный	Крысы Sprague Dawley, ♂, масса тела 150–200 г, 28 нед (<i>n</i> =112)	14 рационов в серии 5 экспериментов. Рационы стандартизированы по весу белки : углеводы : жиры – 20:70:10. Добавки составляли 10% от общей массы рациона. МЦ – 10 и 15% (4 нед)	↑↑ активность ЩФ слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки в группе сырого КК (богатого резистентным крахмалом) по сравнению с термически обработанным КК и другими ПВ. ↑ активность ЩФ слизистой оболочки толстой кишки в группе ГК, МЦ по сравнению с ПО и другими ПВ. «↔» ЩФ слизистой толстой кишки в группе ПО. «↔» ЩФ в группах ПО с сочетанием сырого и термически обработанного КК	«↔» прибавка в массе тела во всех группах, высота крипт слизистой кишки. ↑ метафазный индекс в группе сырого КК и в группе МЦ 15%. ↑ активность дипептидилпептидазы IV щеточной каймы эпителиальных клеток толстой кишки в группе сырого КК	[64]
Арабиноксилан (АК) из побочного продукта переработки пшеничной муки, ГК, ПО	Крысы Sprague Dawley, ♂, масса тела 180–210 г (<i>n</i> =48)	Группы: контроль – диета без ПВ АК и ПО (100 г /кг общей пищевой клетчатки); ГК (добавление 100 г ГК к 900 г контрольного рациона) (4 нед)	↑ активность ЩФ слизистой дистального отдела толстой кишки в группах АК и ГК	В слепой кишке: ↑ ацетат в группе АК, ↑ пропионат в группе ГК, ↑ бутират в группе ПО, ↓ рН в группах АК и ГК. ↑ суточный выход фекалий. ↑ индексы эпителиальной пролиферации в группах АК > ГК > ПО > контроль	[65]
Кукурузный крахмал с высоким содержанием амилозы (ВАК), содержит 30% резистентного крахмала, тип 2	Крысы Wistar, ♂, масса тела 155–168 г (<i>n</i> =24)	Группы: 1-я: контроль – основной рацион; 2-я: рацион с 15% ВАК; 3-я: рацион с 30% ВАК (10 сут)	↑ активность ЩФ слизистой оболочки толстой кишки в группе 3 по сравнению с группой 1 и 2	↑ масса и длина толстой кишки в группе 3. ↑ масса слизистой оболочки толстой кишки в группах 2 и 3. ↑ содержание муцина в фекалиях и слепой кишке. ↑ КЦЖК в слепой кишке в группах 2 и 3. ↑ содержание белка, ДНК и РНК в слизистой толстой кишки в группе 3	[66]
Нерастворимая, богатая клетчаткой фракция (WIFF) из кожуры <i>Citrus sinensis</i> L. – сладкого апельсина сорта Лючен	Золотистые сирийские хомячки, ♂, масса тела 86,7±6,09 г, 6 нед (<i>n</i> =24)	Группы: 1-я: диета без клетчатки; 2-я: диета 1 + целлюлоза (50 г/кг рациона); 3-я: диета 1 + WIFF (53,8 г/кг рациона) (30 сут)	↑ активность ЩФ в сыворотке крови в группе 3 по сравнению с показателем групп 1 и 2	↑ длина толстой кишки, ↓ рН. ↓ аммиак в слепой кишке. ↑ активность мальтазы. ↑ активность сахаразы в слизистой кишечника. ↑ активность фекальной β-D-глюкозидазы в группе 3. ↑ активность фекальной β-D-глюкуронидазы и уреазы в группах 2 и 3	[67]
Цитрусовый пектин с SM 66% (ЦП66)	Крысы Sprague Dawley, ♂, 30 сут (<i>n</i> =24)	Группы (высокожировая диета – 30% жира): 1-я: контроль; 2-я: ЦП66 15% (w/w); 3-я: парное вскармливание с группой 2 (10 сут)	↑ активность ЩФ тонкой кишки в группе 2. «↔» активность ЩФ тонкой кишки в группе 3	↓ потребление пищи. ↓ эффективность питания. ↓ жир эпидидимальных и забрюшинных жировых отложений. ↑ прибавка массы тела в группе 2	[68]
КК, содержащий этирифицированный фосфор	Крысы Sprague Dawley, ♂, масса тела 155–165 г, 6 нед (<i>n</i> =36)	Контрольная диета, 60% сахарозы, 1 нед. Группы: 1-я: 60% кукурузный крахмал (3800 мг Р/кг рациона); 2-я: КК сорта Бенмиару (4050 мг Р/кг рациона); 3-я: КК сорта Конафубуки (4230 мг Р/кг рациона) (5 нед)	↑ активность КЩФ в тощей и подвздошной кишке. «↔» активность КЩФ в ДПК. Положительная линейная корреляция между количеством этирифицированного фосфора КК и активностью ЩФ слизистой тощей и подвздошной кишки	«↔» активность α-глюкозидазы (мальтаза) и β-галактидазы (лактаза) в тонкой кишке	[69]

Продолжение таблицы

Пищевые волокна <i>Dietary fiber</i>	Объект исследования <i>Object of study</i>	Диета, продолжительность <i>Diet, duration</i>	Влияние пищевых волокон на фосфатазную активность <i>Effect of dietary fiber on phosphatase activity</i>	Наблюдаемые эффекты пищевых волокон <i>Observed effects of dietary fiber</i>	Источники литературы <i>Reference</i>
АК из эндосперма пшеницы, ПО, ЦЕЛ	Поросята-отъемыши, σ , 26–28 сут, масса тела 6,8±0,2 кг ($n=30$)	Контроль – диета без ПВ. Группы: ПО (10%); АК (4,96%); ЦЕЛ (0,96%); Комбинированная диета (КД) : АК 4,96% + ЦЕЛ 0,96%. Содержание ПВ в опытных группах эквивалентно содержанию ПВ (10%) в группе ПО (30 сут)	↑ активность КЩФ слизистой тонкой кишки в группе АК. ↑ активность КЩФ слизистой средней части толстой кишки в группах АК и КД	↑ проницаемость кишечника. ↑ Siga в слизистой тонкой кишки и средней части толстой кишки в группах ПО, АК и КД. В слепой кишке: ↑ пролионат в группах АК и КД, ↑ бутират в группах ПО и КД. В средней части толстой кишки: ↑ бутират, ↓ доля КЦЖК с разветвленной цепью. В слепой кишке: ↓ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> в группе ПО, ↑ <i>Lactobacillus</i> в группах АК и КД	[70]
Яблочный пектин (ЯП)	Крысы Sprague Dawley, σ , масса тела 90±10 г, 4 нед ($n=40$)	Группы: 1-я: контроль – стандартная диета (10% жира); 2-я: диета с высоким содержанием жира (60% жира) – индукция ожирения в течение 8 нед; 2а: высокожировая диета – продолжение диеты 2; 2б: высокожировая диета 2 с добавлением ЯП (5%) (6 нед)	↓ экспрессия КЩФ в ткани подвздошной кишки в группе 2, по сравнению с группой 1. ↑ экспрессия КЩФ и ↑ активность КЩФ в ткани подвздошной кишки в группе 2б по сравнению с группой 2а	↓ прирост массы тела. ↓ холестерин сыворотки крови. ↑ развитие жировой ткани. ↑ экспрессия CLAUDA. ↑ экспрессия TLR4 в ткани подвздошной кишки. ↑ FНО α , ↓ ИЛ-6, ↓ ЛПС сыворотки крови в группе 2б по сравнению с группой 2а. ↑ <i>Bacteroidetes</i> , ↓ <i>Firmicutes</i> в дистальном отделе подвздошной кишки в группе 2б по сравнению с группой 2а до уровня в группе 1	[71]
Хитоолигосахариды (ХОС) – олигомеры хитозана с молекулярной массой 800–2500 Да	Поросята-отъемыши, σ , 25 сут, масса тела 7,82±0,21 кг ($n=24$)	Группы: контроль – основной рацион; ХОС – рацион с добавлением ХОС (30 мг/кг массы тела) (14 сут)	↑ активность ЩФ слизистой подвздошной кишки. «→» активность ЩФ в слизистых ДПК и тощей кишки	В сывотке крови: ↑ IgG, ↑ азот мочевины, ↑ Ca; аминокислоты: ↑ His, ↑ Cys, ↑ Pro, ↓ Asp в слизистой подвздошной кишки. ↑ бутират, ↑ изовалерат в слепой и толстой кишке	[72]
Цитрусовый пектин, SM 60% (ЦП)	Крысы-отъемыши Sprague Dawley, σ , 30 сут ($n=48$)	<i>Эксперимент I.</i> Группы: 1-я: контроль – стандартная диета (9,5% жира); 2-я: 9,5% жира + 15% ЦП; 3-я: парное кормление с ограничением питания. <i>Эксперимент II</i> – рацион с высоким содержанием жира. Группы: 4-я: 30% жира; 5-я: 30% жира + 15% ЦП; 6-я: парное кормление с ограничением питания (10 сут)	↓ активность ЩФ энтероцитов ДПК на гистохимически окрашенных криостатных срезах в группах 2 и 5 по сравнению с группами 1, 3 и 4, 6 соответственно. «→» активность ЩФ энтероцитов ДПК в группах 3, 4, 6	↓ масса тела и прирост массы тела, ↓ потребление энергии. ↓ масса жировых отложений в группах 2, 3 и 5, 6. ↑ длина тонкой кишки в группах 2 и 5	[73]
Глюкоманнан (ГМ) высокой и низкой вязкости	Крысы Sprague Dawley, σ , 4 нед ($n=18$)	Контроль – рацион, содержащий 30% сала. Группы ГМ высокой и низкой вязкости – 30% сала + 4% ГМ (2 нед)	↑ активность ЩФ слизистой толстой кишки. ↑ активность фКЩФ, ↑ экспрессия гена <i>Ap2-1</i> в толстой кишке. «→» активность ЩФ тонкой кишки, печени и сыворотки. «→» экспрессия генов <i>Akr3</i> и <i>Apl1</i> в тонкой кишке	↑ фекальные IgA. ↑ фекальные муцины. ↑ pH слепой кишки. ↑ n-бутират, пролионат и лактат в слепой кишке. ↑ соотношение <i>Clostridium coccoides/C. leptum</i> в фекалиях	[74]

Пищевые волокна <i>Dietary fiber</i>	Объект исследования <i>Object of study</i>	Диета, продолжительность <i>Diet, duration</i>	Влияние пищевых волокон на фосфатазную активность <i>Effect of dietary fiber on phosphatase activity</i>	Наблюдаемые эффекты пищевых волокон <i>Observed effects of dietary fiber</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
ФОС, галактоолигосахариды (ГОС), изомальтоолигосахариды (ИМОС), рафиноза (РАФ), лактулоза (ЛАК)	Крысы Sprague Dawley, ♂, масса тела 90–100 г, 4 нед (n=42)	Группа контроля – рацион, содержащий 30% сала. Группы с рационом, содержащим 30% сала и 4% олигосахаридов: ФОС, ГОС, ИМОС, РАФ, ЛАК (2 нед)	↑ активность ЩФ толстой кишки, ↑ активность фКЩФ в группах ФОС, ГОС, РАФ, ЛАК. ↑ экспрессия гена КЩФ (<i>AP-1</i>) в толстой кишке в группах ФОС, ГОС и РАФ. «↔» активность ЩФ толстой кишки, фКЩФ и экспрессия <i>AP-1</i> в группе ИМОС. ↑ активность ЩФ подвздошной кишки в группах ФОС, ГОС, РАФ. ↑ экспрессия гена <i>Akr3</i> в толстой кишке в группе ФОС и РАФ	↑ фекальные муцины. ↑ фекальные IgA в группах ФОС, ГОС. ↑ лактат, н-бутират в слепой кишке в группах ФОС, ГОС, РАФ и ЛАК. ↑ рН слепой кишки. ↑ численность <i>Bifidobacterium spp.</i> в фекалиях в группах ФОС, ГОС, РАФ, ЛАК. ↑ <i>C. coccoides</i> и <i>C. leptum</i> . ↑ <i>Bifidobacterium spp.</i> в фекалиях в группах РАФ и ЛАК	[75]
Модифицированный пектин из сине-зеленой водоросли <i>Spirulina maxima</i> (Psm), наночастицы пектина (НЧPsm), полученные путем обработки пектина ультразвуком	Мыши C57BL/6, ♂, масса тела 20,41±0,55 г (n=36)	Стандартная диета. Группы: 1-я: контроль; 2-я: Psm (7,5 мг/мл питьевой воды, 1,62±0,01 г/кг массы тела в сутки); 3-я: НЧPsm (7,5 мг/мл) (4 нед)	По результатам иммуноблоттинга: ↓ экспрессия КЩФ в ДПК в группе 2. ↑ экспрессия КЩФ в ДПК в группе 3. ↑ уровень мРНК <i>Api1</i> и <i>Akr3</i> в группе 3	↑ количество <i>Bacteroidetes</i> . ↓ количество <i>Firmicutes</i> в кишечнике. ↑ мРНК муцина в ДПК. ↑ плотность бокаловидных клеток ворсинок, ↑ высота ворсинок кишечника в группе 3	[76]
ФОС	Крысы Sprague Dawley, ♂, масса тела 90–100 г, 4 нед (n=48)	Контрольные группы – рационы, содержащие 30% различных видов масел. Опытные группы – рационы 30% масло + 4% ФОС: 1-я: соевое масло; 2-я: соевое масло + ФОС; 3-я: свиное сало; 4-я: сало + ФОС; 5-я: кукурузное масло; 6-я: кукурузное масло + ФОС; 7-я: оливковое масло; 8-я: оливковое масло + ФОС (2 нед)	↑ активность ЩФ толстой кишки в группах 4 и 8. «↔» активность ЩФ в группах 2 и 6. ↑ активность фКЩФ в группах 2, 4, 6, 8. ↑ экспрессия гена <i>AP-1</i> в толстой кишке в группе 4. «↔» экспрессия генов <i>Akr3</i> и <i>Api1</i> во всех группах высокожировых диет	↑ фекальные муцины. В фекалиях: ↑ <i>Bifidobacterium spp.</i> в группах 2, 4, 6, 8; ↑ <i>Lactobacillus spp.</i> в группах 4 и 8; ↓ <i>Clostridium leptum</i> , <i>Clostridium coccoides</i> в группах 2, 4, 6, 8. ↑ лактат, пропионат, н-бутират в слепой кишке в группах 2, 4, 6, 8	[77]
Альгинатные нановолокна (АлНВ)	Крысы Wistar, ♂ (n=24)	Группы: С – контроль; С+ – диабет (стрептозотацин); Т1 – диабет + голодание; Т2 – диабет + АлНВ; Т3 – диабет + метформин + АлНВ; Т4 – диабет + метформин (21 день)	↑ активность ЩФ сыворотки крови в группе С+ по сравнению с группой С. ↓ активность ЩФ сыворотки крови в группах Т1, Т2, Т3, Т4 по сравнению с группой С+. ↓ активность ЩФ в группе Т1 по сравнению с группой Т2 и Т3. ↓ активность ЩФ в группе Т3 по сравнению с группой Т4	↑ глюкоза в крови в группе С+. ↓ инсулин в группе С+ по сравнению с группой С. ↓ глюкоза в группе Т3. ↑ инсулин в группах Т4 и Т3. ↓ TNF-α, IL-1β, ФНОα, креатинин, активность АЛТ, ГГТ в группах Т3 и Т4 по сравнению с группой С+	[78]

Окончание таблицы

Пищевые волокна Dietary fiber	Объект исследования Object of study	Диета, продолжительность Diet, duration	Влияние пищевых волокон на фосфатазную активность Effect of dietary fiber on phosphatase activity	Наблюдаемые эффекты пищевых волокон Observed effects of dietary fiber	Источник литературы Reference
ФОС	Крысы Sprague Dawley, ♀, масса тела 86–108 г, 4 нед (n=48)	Эксперимент I. Группы: 1-я: сало 5%; 2-я: сало 5% + ФОС 4%; 3-я: сало 30%; 4-я: сало 30% + ФОС 4% (2 нед). Эксперимент II. Группы: 5-я: сало 2,5% + ФОС 4%; 6-я: сало 7% + ФОС 4%; 7-я: сало 20% + ФОС 4%; 8-я: сало 40% + ФОС 4% (2 нед)	↑ активность ЩФ слизистой оболочки толстой и слепой кишки, ↑ активность фКЩФ, ↑ экспрессия гена <i>Alp-1 (Alpi-1)</i> в толстой кишке в группе 4. ↑ активность фКЩФ в группах 2 и 4. «→» активность ЩФ слизистой оболочки толстой и слепой кишки, экспрессия гена <i>Alp-1 (Alpi-1)</i> в толстой кишке в группах 2 и 3. ↑ активность ЩФ толстой кишки и экспрессия гена <i>Alp-1 (Alpi-1)</i> в группах 7 и 8. «←» экспрессия генов <i>Alpi-2 (Akp3)</i> и <i>Alpi1</i> в толстой кишке в группах 1–4	↑ фекальные муцины в группах 2 и 4. ↑ муцины слепой кишки в группе 4. ↑ лактат, пропионат, н-бутират, изобутират, изовалериат в слепой кишке в группе 4. В фекалиях: ↑ <i>Bifidobacterium</i> spp.; ↑ <i>Lactobacillus</i> spp.; ↓ <i>Clostridium leptum</i> ; ↓ <i>Clostridium coccooides</i> ; ↓ <i>Bacteroides</i> в группах 2 и 4	[31]

Пр и м е ч а н и е. АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; КЩФ – кишечный изофермент щелочной фосфатазы; СМ – степень метилэтерифицирования;
«←» – не оказывает влияния.

преобладанием ПНЖК ω -6 и дефицитом ω -3, что негативно влияет на микробиоту. В экспериментах на модели трансгенных мышей Fat-1 (экспрессирующих ген *fat-1 Caenorhabditis elegans*, обеспечивающий эндогенное превращение ω -6 в ω -3 без необходимости поступления с пищей ω -3) было показано, что трансгенная конверсия ω -6 в ω -3 сдвигает соотношение ω -6/ ω -3 в кишечнике в сторону превалирования ω -3, что способствует положительным изменениям микробиоты, снижает метаболическую эндотоксемию и вялотекущее воспаление у экспериментальных животных. ПНЖК ω -3 повышает экспрессию и активность КЩФ, снижает уровень ЛПС, подавляет выработку воспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), улучшает состояние кишечного барьера у трансгенных мышей, тогда как ω -6 не оказывает подобного действия, а напротив, ее избыток способствует воспалению, эндотоксемии [51]. Однако следует учитывать, что реакция на соотношение ПНЖК ω -6/ ω -3 зависит в определенной степени от индивидуальных различий профилей кишечной микробиоты [51].

На уровень экспрессии гена и активность КЩФ оказывает влияние длина, степень насыщения жирных кислот и их комбинации. Трансжиры снижают активность КЩФ, тогда как некоторые насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты модулируют активность: повышают или понижают [38]. Так, при низком содержании линоленовой кислоты в диете трансжиры снижают фосфатазную активность мембран щеточной каймы кишечника, тогда как при высоком содержании данной кислоты такой эффект не наблюдается. В экспериментах на клеточной культуре Caco-2, обработанной ЛПС, олеиновая кислота (но не линолевая или пальмитиновая) стимулировала активность КЩФ [52].

Полностью обезжиренная диета или парентеральное питание вызывают снижение активности КЩФ. Показано, что 2-дневное голодание приводит к снижению активности КЩФ у лабораторных мышей по сравнению с активностью изофермента сытых животных и способствует повышенной восприимчивости голодных животных к инфекционным патогенам [45].

Таким образом, употребление пищи с высоким содержанием жира на фоне сниженной активности КЩФ приводит к повышению численности популяций грамотрицательных бактерий в кишечнике и уровня ЛПС, провоцирующего повышенную восприимчивость к инфекциям и к нарушению кишечного барьера, повышая проницаемость бактериальных эндотоксинов в системный кровоток. КЩФ как регулятор проницаемости кишечного барьера способен предотвратить его дисфункцию и миграцию патогенов.

Влияние пищевых волокон на активность кишечного изофермента щелочной фосфатазы

Источниками ПВ являются продукты растительного происхождения и продукты их переработки. ПВ не подвергаются расщеплению пищеварительными ферментами

в верхних отделах ЖКТ человека и животных, тогда как микроорганизмы, обитающие в толстой кишке, способны ферментировать неперевариваемые остатки растительной пищи благодаря специфическим гликозидгидролазам [53].

Пищевые волокна используют в качестве добавок для обогащения рациона питания, а также для создания функциональных продуктов, обладающих пониженной калорийностью и формирующих длительное чувство сытости [54, 55]. Такие продукты привлекательны для снижения и контроля массы тела, их целесообразно использовать для профилактики развития ожирения [9]. При этом следует учитывать, что пребиотики обладают различной способностью снижать риск развития ожирения, индуцированного ВЖР [53].

Пищевые волокна вовлечены во многие процессы, связанные с усвоением пищи, в том числе содержащей избыточное количество жиров. ПВ оказывают гиполипидемический эффект: снижают скорость липолиза, ослабляют влияние глюкозы и инсулина на ферменты липогенеза, снижают гиперплазию адипоцитов, кишечную реабсорбцию и увеличивают экскрецию желчных кислот, снижают биодоступность липофильных нутриентов, уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов [6, 54, 56]. ПВ влияют на углеводный обмен: замедляют всасывание углеводов в кишечнике, нормализуют уровень глюкозы и инсулина в крови, что также уменьшает риск развития ожирения [7, 9, 54, 57]. В данных процессах прямо или косвенно участвует и КЩФ.

Сведения о модулирующем влиянии ПВ на активность КЩФ на фоне наблюдаемых биологических эффектов приведены в таблице.

Как видно из представленных в таблице данных, ПВ стимулируют активность КЩФ. Основные механизмы антиобезогенного действия ПВ включают механическую стимуляцию пролиферации кишечного эпителия с сопутствующими морфологическими изменениями слизистой оболочки кишки (увеличение высоты микроворсинок, углубление крипт). ПВ способствуют гипертрофии слизистой оболочки, сопровождающейся увеличением массы и длины кишечника, повышением продукции муцина, что обуславливает рост активности КЩФ. При потреблении ПВ происходят изменения микробиоты в толстой кишке в сторону роста численности полезных бактерий и увеличения продукции КЦЖК, которые также повышают активность КЩФ.

Сведения об авторах

Ефимцева Элеонора Африкановна (Eleonora A. Efimtseva) – старший научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация)

E-mail: el.efimz@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0144-854X>

Челпанова Тамара Ивановна (Tamara I. Chelpanova) – научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация)

E-mail: chelpanova@physiol.komisc.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3477-0973>

Заключение

Интерес к КЩФ в последние годы возрос в связи с широким распространением ожирения среди населения разных возрастов. Ожирение рассматривается как хроническое воспаление слабой интенсивности, которое сопровождается изменением состава микробиоты в сторону повышения количества патогенных бактерий и токсичных продуктов бактериального происхождения, в том числе ЛПС – триггера воспалительного процесса, а также дисфункцией кишечного барьера и проявлением различных метаболических нарушений.

Кишечный изофермент щелочной фосфатазы содействует поддержанию кишечного гомеостаза. Фермент оказывает локальное и системное противовоспалительное действие: посредством дефосфорилирования нейтрализует токсичные бактериальные эндотоксины и препятствует транслокации бактерий за счет укрепления целостности кишечного барьера. КЩФ влияет на процесс адипогенеза, участвует в регуляции абсорбции жиров.

Существует тесное взаимодействие между КЩФ, диетой, микробиотой и кишечным эпителием. При сниженной активности КЩФ изменяется состав микробиома, нарушается целостность кишечного барьера, что способствует возникновению воспалительных заболеваний, риску развития ожирения и усугублению связанных с ним метаболических осложнений.

Отдельные компоненты пищи влияют на экспрессию гена и активность КЩФ. Количество жира в рационе определяет объем секреции КЩФ энтероцитами, при этом тип, состав жиров и длительность их потребления модулируют активность КЩФ. Избыточное содержание жира в пище как одна из причин развития ожирения способствует повышению уровня циркулирующего ЛПС и может оказать негативное влияние на активность КЩФ. Пищевые волокна инициируют как морфологические, так и физиологические изменения кишечного эпителия и стимулируют активность КЩФ.

Знания о том, какие пищевые компоненты могут повышать экспрессию гена и активность КЩФ, позволят использовать диетические стратегии для профилактики ожирения и ослабления связанных с ним негативных последствий. КЩФ как ранний биомаркер воспалительного процесса может представлять интерес для прогнозирования риска развития ожирения.

Литература

1. Lee Y.S., Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease // *Genes Dev.* 2021. Vol. 35, N 5–6. P. 307–328. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.346312.120>
2. Gao C., Koko M.Y.F., Ding M., Hong W., Li J. et al. Intestinal alkaline phosphatase (IAP, IAP Enhancer) attenuates intestinal inflammation and alleviates insulin resistance // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. Article ID 927272. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.927272>
3. Ghosh S.S., Wang J., Yannie P.J., Ghosh S. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS translocation and disease development // *J. Endocr. Soc.* 2020. Vol. 4, N 2. P. bvz039. DOI: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039>
4. Khan A.R., Awan F.R., Najam S.S., Islam M., Siddique T., Zain M. Elevated serum level of human alkaline phosphatase in obesity // *J. Pak. Med. Assoc.* 2015. Vol. 65, N 11. P. 1182–1185. PMID: 26564289.
5. Narisawa S., Huang L., Iwasaki A., Hasegawa H., Alpers D.H., Milan J.L. Accelerated fat absorption in intestinal alkaline phosphatase knockout mice // *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 23, N 21. P. 7525–7530. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.23.21.7525-7530.2003>
6. Barber T.M., Kabisch S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M.O. The health benefits of dietary fibre // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 10. P. 3209. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103209>
7. Buchet R., Millán J.L., Magne D. Multisystemic functions of alkaline phosphatases // *Methods Mol. Biol.* 2013. Vol. 1053. P. 27–51. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-562-0_3
8. Estaki M., DeCoffe D., Gibson D.L. Interplay between intestinal alkaline phosphatase, diet, gut microbes and immunity // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 42. P. 15 650–15 656. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15650>
9. Malo M.S. A high level of intestinal alkaline phosphatase is protective against type 2 diabetes mellitus irrespective of obesity // *EBioMedicine.* 2015. Vol. 2, N 12. P. 2016–2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.027>
10. Malo J., Alam M.J., Islam S., Mottalib M.A., Rocki M.M.H., Barmon G. et al. Intestinal alkaline phosphatase deficiency increases the risk of diabetes // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2022. Vol. 10, N 1. Article ID e002643. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2021-002643>
11. Kühn F., Adiliaghdam F., Cavallaro P.M., Hamarneh S.R., Tsurumi A., Hoda R.S. et al. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5, N 6. Article ID e134049. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134049>
12. Lukas M., Drastich P., Konecny M., Gionchetti P., Urban O., Cantoni F. et al. Exogenous alkaline phosphatase for the treatment of patients with moderate to severe ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2010. Vol. 16, N 7. P. 1180–1186. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21161>
13. Bentala H., Verweij W.R., Huizinga-Van der Vlag A., van Loenen-Weemaes A.M., Meijer D.K., Poelstra K. Removal of phosphate from lipid A as strategy to detoxify lipopolysaccharide // *Shock.* 2002. Vol. 18, N 6. P. 561–566. DOI: <https://doi.org/10.1097/00024382-200212000-00013>
14. Riggle K.M., Rentea K.M., Welak S.R., Pritchard K.A. Jr, Oldham K.T., Gourlay D.M. Intestinal alkaline phosphatase prevents the systematic inflammatory response associated with necrotizing enterocolitis // *J. Surg. Res.* 2013. Vol. 180, N 1. P. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.10.042>
15. Fawley J., Gourlay D.M. Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease // *J. Surg. Res.* 2016. Vol. 202, N 1. P. 225–234. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.12.008>
16. Chen K.T., Malo M.S., Moss A.K., Zeller S., Johnson P., Ebrahimi F. et al. Identification of specific targets for the gut mucosal defense factor intestinal alkaline phosphatase // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. Vol. 299, N 2. P. G467–G475. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00364.2009>
17. Moss A.K., Hamarneh S.R., Mohamed M.M.R., Ramasamy S., Yammine H., Patel P. et al. Intestinal alkaline phosphatase inhibits the proinflammatory nucleotide uridine diphosphate // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol. 304, N 6. P. G597–G604. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00455.2012>
18. Malo M.S., Moaven O., Muhammad N., Biswas B., Alam S.N., Economopoulos K.P. et al. Intestinal alkaline phosphatase promotes gut bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. Vol. 306, N 10. P. G826–G838. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00357.2013>
19. Akiba Y., Mizumori M., Guth P.H., Engel E., Kaunitz J.D. Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. Vol. 293, N 6. P. G1223–G1233. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00313.2007>
20. Malo M.S., Alam S.N., Mostafa G., Zeller S.J., Johnson P.V., Mohammad N. et al. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota // *Gut.* 2010. Vol. 59, N 11. P. 1476–1484. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.211706>
21. Capitán-Cañadas F., Ocón B., Aranda C.J., Anzola A., Suárez M.D., Zarzuelo A. et al. Fructooligosaccharides exert intestinal anti-inflammatory activity in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis in C57BL/6J mice // *Eur. J. Nutr.* 2016. Vol. 55, N 4. P. 1445–1454. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0962-6>
22. Ghosh S.S., Ghosh S. Intestinal barrier function – a novel target to modulate diet-induced metabolic diseases // *Arch. Gastroenterol. Res.* 2020. Vol. 1, N 3. P. 61–65. DOI: <https://doi.org/10.33696/Gastroenterology.1.012>
23. Liu W., Hu D., Huo H., Zhang W., Adiliaghdam F., Morrison S. et al. Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels // *J. Am. Coll. Surg.* 2016. Vol. 222, N 6. P. 1009–1017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006>
24. Hamarneh S.R., Mohamed M.M., Economopoulos K.P., Morrison S.A., Phupitakphol T., Tantillo T.J. et al. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement // *Ann. Surg.* 2014. Vol. 260, N 4. P. 706–715. DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000916>
25. Lallès J.-P. Luminal ATP: the missing link between intestinal alkaline phosphatase, the gut microbiota, and inflammation? // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. Vol. 306, N 10. P. G824–G825. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00435.2013>
26. Moreira A.P.B., Teixeira T.F.S., Ferreira A.B., Peluzio M. do C., Alfenas R.de C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxemia // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 108, N 5. P. 801–809. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0007114512001213>
27. Li H., Zhao Y., Li W., Yang J., Wu H. Critical role of neutrophil alkaline phosphatase in the antimicrobial function of neutrophils // *J. Life Sci.* 2016. Vol. 157. P. 152–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.06.005>
28. Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut–brain axis and involvement of the gut microbiota // *Cell. Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73, N 4. P. 737–755. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z>
29. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites // *Cell.* 2016. Vol. 165, N 6. P. 1332–1345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
30. Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M., Kamada N., Hickey C.A., Wolter M. et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility // *Cell.* 2016. Vol. 167, N 5. P. 1339–1353.e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
31. Okazaki Y., Katayama T. High-fat diet promotes the effect of fructooligosaccharides on the colonic luminal environment, including alkaline phosphatase activity in rats // *Nutr. Res.* 2023. Vol. 110. P. 44–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.12.009>
32. Bliss E.S., Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 900. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00900>
33. Melo A.D.B., Silveira H., Bortoluzzi C., Lara L.J., Garbossa C.A., Preis G. et al. Intestinal alkaline phosphatase and sodium butyrate may be beneficial in attenuating LPS-induced intestinal inflammation // *Genet. Mol. Res.* 2016. Vol. 15, N 4. Article ID gmr15048875. DOI: <https://doi.org/10.4238/gmr15048875>
34. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M., Lizarbe B., Cerdan S., Brody L. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. P. 3611. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
35. Stojanov S., Berlec A., Štrukelj B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease // *Microorganisms.* 2020. Vol. 8, N 11. P. 1715. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
36. Lynes M.D., Widmaier E.P. Involvement of CD36 and intestinal alkaline phosphatases in fatty acid transport in enterocytes, and the response to a high-fat diet // *Life Sci.* 2011. Vol. 88, N 9–10. P. 384–391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.12.015>
37. WHO – World Health Organization World Health Organization Obesity and overweight Fact Sheet. 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (date of access January 30, 2018).
38. Dailey M.J. Nutrient-induced intestinal adaption and its effect in obesity // *Physiol. Behav.* 2014. Vol. 136. P. 74–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.03.026>
39. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes.* 2007. Vol. 56, N 7. P. 1761–1772. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
40. Kaliannan K., Hamarneh S.R., Economopoulos K.P., Nasrin Alam S., Moaven O., Patel P. et al. Intestinal alkaline phosphatase prevents

- metabolic syndrome in mice // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110, N 17. P. 7003–7008. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1220180110>
41. de La Serre C.B., Ellis C.L., Lee J., Hartman A.L., Rutledge J.C., Raybould H.E. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. Vol. 299, N 2. P. G440–G448. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00098.2010>
 42. Šeščíková Z., Bujňáková D. Effect of pre- and post-weaning high-fat dietary manipulation on intestinal microflora and alkaline phosphatase activity in male rats // *Physiol. Rev.* 2017. Vol. 66, N 4. P. 677–685. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933500>
 43. Ghosh S.S., He H., Wang J., Korzun W., Yannie P.J., Ghosh S. Intestine-specific expression of human himeric intestinal alkaline phosphatase attenuates Western diet-induced barrier dysfunction and glucose intolerance // *Physiol. Rep.* 2018. Vol. 6, N 14. Article ID e13790. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13790>
 44. Parekh P.J., Balart L.A., Johnson D.A. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015. Vol. 6, N 6. P. e91. DOI: <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.16>
 45. Goldberg R.F., Austen W.G Jr., Zhang X., Munene G., Mostafa G., Biswas S. et al. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105, N 9. P. 3551–3556. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0712140105>
 46. Lallès J.P. Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition // *Nutr. Rev.* 2019. Vol. 77, N 10. P. 710–724. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz015>
 47. Gromova L.V., Polozov A.S., Savochkina E.V., Alekseeva A.S., Dmitrieva Y.V., Kornyshev O.V. et al. Effect of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance on digestive enzymes and glucose absorption in the small intestine of young rats // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 2. P. 385. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020385>
 48. Mozeš S., Šeščíková Z., Raček E. Effect of repeated fasting/refeeding on obesity development and health complications in rats arising from reduced nest // *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60, N 2. P. 354–361. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3340-y>
 49. Zhou W., Davis E.A., Dailey M.J. Obesity, independent of diet, drives lasting effects on intestinal epithelial stem cell proliferation in mice // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2018. Vol. 243, N 10. P. 826–835. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370218777762>
 50. Lopez-Cepero A.A., Palacios C. Association of the intestinal microbiota and obesity // *P. R. Health Sci. J.* 2015. Vol. 34, N 2. P. 60–64. PMID: 26061054.
 51. Kaliannan K., Wang B., Li X.Y., Kim K.J., Kang J.X. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. Article ID 11276. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep11276>
 52. DeCoffee D., Quin C., Gill S.K., Tasnim N., Brown K., Godovanyi A. et al. Dietary lipid type, rather than total number of calories, alters outcomes of enteric infection in mice // *J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 213, N 11. P. 1846–1856. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw084>
 53. Cerdó T., García-Santos J.A., Bermúdez M.G., Campoy C. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 3. P. 635. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030635>
 54. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Яблоки как источник растворимых и нерастворимых пищевых волокон. Влияние пищевых волокон на аппетит // *Физиология человека*. 2020. Т. 46, № 2. С. 121–132. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0131164620020058>
 55. Híjová E., Bertková I., Štířilová J. Dietary fibre as prebiotics in nutrition // *Cent. Eur. J. Public. Health*. 2019. Vol. 27, N 3. P. 251–255. DOI: <https://doi.org/10.21101/cejph.a5313>
 56. Santos G.M., Ismael S., Morais J., Araújo J.R., Faria A., Calhau C., Marques C. Intestinal alkaline phosphatase: a review of this enzyme role in the intestinal barrier function // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N 4. P. 746. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040746>
 57. Ali Q., Ma S., La S., Guo Z., Liu B., Gao Z. et al. Microbial short-chain fatty acids: a bridge between dietary fibers and poultry gut health – a review // *Anim. Biosci.* 2022. Vol. 35, N 10. P. 1461–1478. DOI: <https://doi.org/10.5713/ab.21.0562>
 58. Brown R.C., Kelleher J., Losowsky M.S. The effect of pectin on the structure and function of the rat small intestine // *Br. J. Nutr.* 1979. Vol. 42, N 3. P. 357–365. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn19790125>
 59. Johnson I.T., Gee J.M., Mahoney R.R. Effect of dietary supplements of guar gum and cellulose on intestinal cell proliferation, enzyme levels and sugar transport in the rat // *Br. J. Nutr.* 1984. Vol. 52, N 3. P. 477–487. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn19840115>
 60. Calvert R., Schneeman B.O., Satchithanandam S., Cassidy M.M., Vahouny G.V. Dietary fiber and intestinal adaptation: effects on intestinal and pancreatic digestive enzyme activities // *Am. J. Clin. Nutr.* 1985. Vol. 41, N 6. P. 1249–1256. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.6.1249>
 61. Johnson I.T., Gee J.M. Gastrointestinal adaptation in response to soluble non-available polysaccharides in the rat // *Br. J. Nutr.* 1986. Vol. 55, N 3. P. 497–505. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn19860057>
 62. Chun W., Bamba T., Hosoda S. Effect of pectin, a soluble dietary fiber, on functional and morphological parameters of the small intestine in rats // *Digestion*. 1989. Vol. 42, N 1. P. 22–29. DOI: <https://doi.org/10.1159/000199821>
 63. Khokhar S. Dietary fibers: their effects on intestinal digestive enzyme activities // *J. Nutr. Biochem.* 1994. Vol. 5, N 4. P. 176–180. DOI: [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(94\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0955-2863(94)90069-8)
 64. Gibson P.R., Nov R., Fielding M., McIntyre A., Finch C.F., Rosella O. et al. Relationship of hydrolase activities to epithelial cell turnover in distal colonic mucosa of normal rats // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 14, N 9. P. 866–872. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01973.x>
 65. Lu Z.X., Gibson P.R., Muir J.G., Fielding M., O’Dea K. Arabinoxylan fiber from a by-product of wheat flour consumption behaves physiologically like a soluble, fermentable fiber in the large bowel of rats // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130, N 8. P. 1984–1990. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.8.1984>
 66. Morita T., Tanabe H., Sugiyama K., Kasaoka S., Kiriya S. Dietary resistant starch alters the characteristics of colonic mucosa and exerts a protective effect on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004. Vol. 68, N 10. P. 2155–2164. DOI: <https://doi.org/10.1271/bbb.68.2155>
 67. Chau C.-F., Sheu F., Huang Y.-L., Su L.-H. Improvement in intestinal function and health by the peel fiber derived from Citrus sinensis L. cv Liucheng // *J. Sci. Food Agric.* 2005. Vol. 85. P. 1211–1216. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.2082>
 68. Hromádková Z., Malovíková A., Mozeš S., Sroková I., Ebringerová A. Hydrophobically modified pectates as novel functional polymers in food and non-food applications // *BioResources*. 2008. Vol. 3, N 1. P. 71–78.
 69. Mineo H., Morikawa N., Ohmi S., Ishida K., Machida A., Kanazawa T. et al. Ingestion of potato starch containing esterified phosphorus increases alkaline phosphatase activity in the small intestine in rats // *Nutr. Res.* 2010. Vol. 30, N 5. P. 341–347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.05.003>
 70. Chen H., Wang W., Degroote J., Possemiers S., Chen D., De Smet S., Michiels J. Arabinoxylan in wheat is more responsible than cellulose for promoting intestinal barrier function in weaned male piglets // *J. Nutr.* 2015. Vol. 145, N 1. P. 51–58. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.114>
 71. Jiang T., Gao X., Wu C., Tian F., Lei Q., Bi J. et al. Apple-derived pectin modulates gut microbiota, improves gut barrier function, and attenuates metabolic endotoxemia in rats with diet-induced obesity // *Nutrients*. 2016. Feb 29; Vol. 8, N 3. P. 126. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030126>
 72. Yang H.S., Xiong X., Li J.Z., Yin Y.L. Effects of chito-oligosaccharide on intestinal mucosal amino acid profiles and alkaline phosphatase activities, and serum biochemical variables in weaned piglets // *Livest. Sci.* 2016. Vol. 190. P. 141–146. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2016.06.008>
 73. Šeščíková Z., Raček E. Effect of pectin feeding on obesity development and duodenal alkaline phosphatase activity in Sprague-Dawley rats fed with high-fat/high-energy diet // *Physiol. Int.* 2016. Vol. 103, N 2. P. 183–190. DOI: <https://doi.org/10.1556/036.103.2016.2.5>
 74. Okazaki Y., Katayama T. Glucocorticoid consumption elevates colonic alkaline phosphatase activity by up-regulating the expression of IAP-I, which is associated with increased production of protective factors for gut epithelial homeostasis in high-fat diet-fed rats // *Nutr. Res.* 2017. Vol. 43. P. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.05.012>
 75. Okazaki Y., Katayama T. Consumption of non-digestible oligosaccharides elevates colonic alkaline phosphatase activity by up-regulating the expression of IAP-I with increased mucins and microbial fermentation in rats fed a high-fat diet // *Br. J. Nutr.* 2019. Vol. 121, N 2. P. 146–154. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114518003082>
 76. Chandrarathna H.P.S.U., Liyanage T.D., Edirisinghe S.L., Dananjaya S.H.S. et al. Marine microalgae, *Spirulina maxima*-derived modified pectin and modified pectin nanoparticles modulate the gut microbiota and trigger immune responses in mice // *Mar. Drugs*. 2020. Vol. 18, N 3. P. 175. DOI: <https://doi.org/10.3390/md18030175>
 77. Okazaki Y., Katayama T. The effects of different high-fat (lard, soybean oil, corn oil or olive oil) diets supplemented with fructo-oligosaccharides on colonic alkaline phosphatase activity in rats // *Eur. J. Nutr.* 2021. Vol. 60, N 1. P. 89–99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02219-y>
 78. Suryadiningrat M., Kurniawati D.Y., Mujiburrahman A., Purnama M.T.E. Dietary polyvinyl alcohol and alginate nanofibers ameliorate hyperglycemia by reducing insulin and glucose-metabolizing enzyme levels in rats with streptozotocin-induced diabetes // *Vet. World*. 2021. Vol. 14, N 4. P. 847–853. DOI: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.847-853>

References

- Lee Y.S., Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes Dev.* 2021; 35 (5–6): 307–28. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.346312.120>
- Gao C., Koko M.Y.F., Ding M., Hong W., Li J., Dong N., Hui M. Intestinal alkaline phosphatase (IAP, IAP Enhancer) attenuates intestinal inflammation and alleviates insulin resistance. *Front Immunol.* 2022; 13: 927272. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.927272>
- Ghosh S.S., Wang J., Yannie P.J., Ghosh S. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS translocation and disease development. *J Endocr Soc.* 2020; 4 (2): bvz039. DOI: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039>
- Khan A.R., Awan F.R., Najam S.S., Islam M., Siddique T., Zain M. Elevated serum level of human alkaline phosphatase in obesity. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65 (11): 1182–5. PMID: 26564289.
- Narisawa S., Huang L., Iwasaki A., Hasegawa H., Alpers D.H., Millan J.L. Accelerated fat absorption in intestinal alkaline phosphatase knockout mice. *Mol Cell Biol.* 2003; 23 (21): 7525–30. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.23.21.7525-7530.2003>
- Barber T.M., Kabisch S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M.O. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3209. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103209>
- Buchet R., Millán J.L., Magne D. Multisystemic functions of alkaline phosphatases. *Methods Mol Biol.* 2013; 1053: 27–51. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-562-0_3
- Estaki M., DeCoffe D., Gibson D.L. Interplay between intestinal alkaline phosphatase, diet, gut microbes and immunity. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (42): 15 650–6. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15650>
- Malo M.S. A high level of intestinal alkaline phosphatase is protective against type 2 diabetes mellitus irrespective of obesity. *EBioMedicine.* 2015; 2 (12): 2016–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.027>
- Malo J., Alam M.J., Islam S., Mottalib M.A., Rocki M.M.H., Barmon G., et al. Intestinal alkaline phosphatase deficiency increases the risk of diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022; 10 (1): e002643. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2021-002643>
- Kühn F., Adiliaghdam F., Cavallaro P.M., Hamarneh S.R., Tsurumi A., Hoda R.S., et al. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging. *JCI Insight.* 2020; 5 (6): e134049. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134049>
- Lukas M., Drastich N., Konecny M., Gionchetti P., Urban O., Cantoni F., et al. Exogenous alkaline phosphatase for the treatment of patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16 (7): 1180–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.21161>
- Bentala H., Verweij W.R., Huizinga-Van der Vlag A., van Loenen-Weemaes A.M., Meijer D.K., Poelstra K. Removal of phosphate from lipid A as strategy to detoxify lipopolysaccharide. *Shock.* 2002; 18 (6): 561–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/00024382-200212000-00013>
- Riggle K.M., Rentea R.M., Welak S.R., Pritchard K.A. Jr, Oldham K.T., Gourlay D.M. Intestinal alkaline phosphatase prevents the systemic inflammatory response associated with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res.* 2013; 180 (1): 21–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.10.042>
- Fawley J., Gourlay D.M. Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease. *J Surg Res.* 2016; 202 (1): 225–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.12.008>
- Chen K.T., Malo M.S., Moss A.K., Zeller S., Johnson P., Ebrahimi F., et al. Identification of specific targets for the gut mucosal defense factor intestinal alkaline phosphatase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 299 (2): G467–75. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00364.2009>
- Moss A.K., Hamarneh S.R., Mohamed M.M.R., Ramasamy S., Yammine H., Patel P., et al. Intestinal alkaline phosphatase inhibits the proinflammatory nucleotide uridine diphosphate. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013; 304 (6): G597–604. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00455.2012>
- Malo M.S., Moaven O., Muhammad N., Biswas B., Alam S.N., Economopoulos K.P., et al. Intestinal alkaline phosphatase promotes gut bacterial growth by reducing the concentration of luminal nucleotide triphosphates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014; 306 (10): G826–38. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00357.2013>
- Akiba Y., Mizumori M., Guth P.H., Engel E., Kaunitz J.D. Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 293 (6): G1223–33. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00313.2007>
- Malo M.S., Alam S.N., Mostafa G., Zeller S.J., Johnson P.V., Mohammad N., et al. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut.* 2010; 59 (11): 1476–84. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.211706>
- Capitán-Cañadas F., Ocón B., Aranda C.J., Anzola A., Suárez M.D., Zarzuelo A., et al. Fructooligosaccharides exert intestinal anti-inflammatory activity in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis in C57BL/6J mice. *Eur J Nutr.* 2016; 55 (4): 1445–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0962-6>
- Ghosh S.S., Ghosh S. Intestinal barrier function – a novel target to modulate diet-induced metabolic diseases. *Arch Gastroenterol Res.* 2020; 1 (3): 61–5. DOI: <https://doi.org/10.33696/Gastroenterology.1.012>
- Liu W., Hu D., Huo H., Zhang W., Adiliaghdam F., Morrison S., et al. Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels. *J Am Coll Surg.* 2016; 222 (6): 1009–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006>
- Hamarneh S.R., Mohamed M.M., Economopoulos K.P., Morrison S.A., Phupitakphol T., Tantillo T.J., et al. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement. *Ann Surg.* 2014; 260 (4): 706–15. DOI: <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000916>
- Lallès J.-P. Luminal ATP: the missing link between intestinal alkaline phosphatase, the gut microbiota, and inflammation? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014; 306 (10): G824–5. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00435.2013>
- Moreira A.P.B., Teixeira T.F.S., Ferreira A.B., Peluzio M. do C., Alfenas R. de C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxemia. *Br J Nutr.* 2012; 108 (5): 801–9. DOI: <https://doi.org/10.1017/s0007114512001213>
- Li H., Zhao Y., Li W., Yang J., Wu H. Critical role of neutrophil alkaline phosphatase in the antimicrobial function of neutrophils. *Life Sci.* 2016; 157: 152–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.06.005>
- Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut–brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73 (4): 737–55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z>
- Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016; 165 (6): 1332–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M., Kamada N., Hickey C.A., Wolter M., et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell.* 2016; 167 (5): 1339–53. e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.043>
- Okazaki Y., Katayama T. High-fat diet promotes the effect of fructooligosaccharides on the colonic luminal environment, including alkaline phosphatase activity in rats. *Nutr Res.* 2023; 110: 44–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.12.009>
- Bliss E.S., Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Front Physiol.* 2018; 9: 900. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00900>
- Melo A.D.B., Silveira H., Bortoluzzi C., Lara L.J., Garbossa C.A., Preis G., et al. Intestinal alkaline phosphatase and sodium butyrate may be beneficial in attenuating LPS-induced intestinal inflammation. *Genet Mol Res.* 2016; 15 (4): gmr15048875. DOI: <https://doi.org/10.4238/gmr15048875>
- Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M., Lizarbe B., Cerdan S., Brody L., et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014; 5: 3611. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
- Stojanov S., Berlec A., Štrukelj B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms.* 2020; 8 (11): 1715. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
- Lynes M.D., Widmaier E.P. Involvement of CD36 and intestinal alkaline phosphatases in fatty acid transport in enterocytes, and the response to a high-fat diet. *Life Sci.* 2011; 88 (9–10): 384–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.12.015>
- WHO – World Health Organization World Health Organization Obesity and overweight Fact Sheet. 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (date of access January 30, 2018).
- Dailey M.J. Nutrient-induced intestinal adaptation and its effect in obesity. *Physiol Behav.* 2014; 136: 74–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.03.026>
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56 (7): 1761–72. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Kaliannan K., Hamarneh S.R., Economopoulos K.P., Nasrin Alam S., Moaven O., Patel P., et al. Intestinal alkaline phosphatase prevents metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (17): 7003–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1220180110>
- de La Serre C.B., Ellis C.L., Lee J., Hartman A.L., Rutledge J.C., Raybould H.E. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation

- tion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 299 (2): G440–8. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00098.2010>
42. Šeščíková Z., Bujňáková D. Effect of pre- and post-weaning high-fat dietary manipulation on intestinal microflora and alkaline phosphatase activity in male rats. *Physiol Rev.* 2017; 66(4): 677–85. DOI: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933500>
 43. Ghosh S.S., He H., Wang J., Korzun W., Yannie P.J., Ghosh S. Intestine-specific expression of human himeric intestinal alkaline phosphatase attenuates Western diet-induced barrier dysfunction and glucose intolerance. *Physiol Rep.* Jul 2018; 6 (14): e13790. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13790>
 44. Parekh P.J., Balart L.A., Johnson D.A. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015; 6 (6): e91. DOI: <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.16>
 45. Goldberg R.F., Austen W.G Jr., Zhang X., Munene G., Mostafa G., Biswas S., et al. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105 (9): 3551–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0712140105>
 46. Lallès J.P. Recent advances in intestinal alkaline phosphatase, inflammation, and nutrition. *Nutr Rev.* 2019; 77 (10): 710–24. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz015>
 47. Gromova L.V., Polozov A.S., Savochkina E.V., Alekseeva A.S., Dmitrieva Y.V., Kornushin O.V., et al. Effect of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance on digestive enzymes and glucose absorption in the small intestine of young rats. *Nutrients.* 2022; 14 (2): 385. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14020385>
 48. Mozeš Š., Šeščíková Z., Raček E. Effect of repeated fasting/refeeding on obesity development and health complications in rats arising from reduced nest. *Dig Dis Sci.* 2015; 60 (2): 354–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3340-y>
 49. Zhou W., Davis E.A., Dailey M.J. Obesity, independent of diet, drives lasting effects on intestinal epithelial stem cell proliferation in mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018; 243 (10): 826–35. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370218777762>
 50. Lopez-Cepero A.A., Palacios C. Association of the intestinal microbiota and obesity. *PR Health Sci J.* 2015; 34 (2): 60–4. PMID: 26061054.
 51. Kaliannan K., Wang B., Li X.Y., Kim K.J., Kang J.X. A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Sci Rep.* 2015; 5: 11276. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep11276>
 52. DeCoffee D., Quin C., Gill S.K., Tasnim N., Brown K., Godovanyi A., et al. Dietary lipid type, rather than total number of calories, alters outcomes of enteric infection in mice. *J Infect Dis.* 2016; 213 (11): 1846–56. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw084>
 53. Cerdó T., García-Santos J.A., Bermúdez M.G., Campoy C. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 635. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030635>
 54. Efimtseva E.A., Chelpanova T.I. Apples as a source of soluble and insoluble dietary fibers: effect of dietary fibers on appetite. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology].* 2020; 46 (2): 224–34. DOI: [10.1134/S036211972002005X](https://doi.org/10.1134/S036211972002005X) (in Russian)
 55. Hijová E., Bertková I., Štoflíková J. Dietary fibre as prebiotics in nutrition. *Cent Eur J Public Health.* 2019; 27 (3): 251–55. DOI: <https://doi.org/10.21101/cejph.a5313>
 56. Santos G.M., Ismael S., Moraes J., Araújo J.R., Faria A., Calhau C., Marques C. Intestinal alkaline phosphatase: a review of this enzyme role in the intestinal barrier function. *Microorganisms.* 2022; 10 (4): 746. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040746>
 57. Ali Q., Ma S., La S., Guo Z., Liu B., Gao Z., et al. Microbial short-chain fatty acids: a bridge between dietary fibers and poultry gut health – a review. *Anim Biosci.* 2022; 35 (10): 1461–78. DOI: <https://doi.org/10.5713/ab.21.0562>
 58. Brown R.C., Kelleher J., Losowsky M.S. The effect of pectin on the structure and function of the rat small intestine. *Br J Nutr.* 1979; 42 (3): 357–65. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn19790125>
 59. Johnson I.T., Gee J.M., Mahoney R.R. Effect of dietary supplements of guar gum and cellulose on intestinal cell proliferation, enzyme levels and sugar transport in the rat. *Br J Nutr.* 1984; 52 (3): 477–87. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn19840115>
 60. Calvert R., Schneeman B.O., Satchithanandam S., Cassidy M.M., Vahouny G.V. Dietary fiber and intestinal adaptation: effects on intestinal and pancreatic digestive enzyme activities. *Am J Clin Nutr.* 1985; 41 (6): 1249–56. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/41.6.1249>
 61. Johnson I.T., Gee J.M. Gastrointestinal adaptation in response to soluble non-available polysaccharides in the rat. *Br J Nutr.* 1986; 55 (3): 497–505. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn19860057>
 62. Chun W., Bamba T., Hosoda S. Effect of pectin, a soluble dietary fiber, on functional and morphological parameters of the small intestine in rats. *Digestion.* 1989; 42 (1): 22–9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000199821>
 63. Khokhar S. Dietary fibers: their effects on intestinal digestive enzyme activities. *J Nutr Biochem.* 1994; 5 (4): 176–80. DOI: [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(94\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0955-2863(94)90069-8)
 64. Gibson P.R., Nov R., Fielding M., McIntyre A., Finch C.F., Rosella O., et al. Relationship of hydrolase activities to epithelial cell turnover in distal colonic mucosa of normal rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 14 (9): 866–72. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01973.x>
 65. Lu Z.X., Gibson P.R., Muir J.G., Fielding M., O'Dea K. Arabinoxylan fiber from a by-product of wheat flour processing behaves physiologically like a soluble, fermentable fiber in the large bowel of rats. *J Nutr.* 2000; 130 (8): 1984–90. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/130.8.1984>
 66. Morita T., Tanabe H., Sugiyama K., Kasaoka S., Kiriya S. Dietary resistant starch alters the characteristics of colonic mucosa and exerts a protective effect on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004; 68 (10): 2155–64. DOI: <https://doi.org/10.1271/bbb.68.2155>
 67. Chau C.-F., Sheu F., Huang Y.-L., Su L.-H. Improvement in intestinal function and health by the peel fibre derived from Citrus sinensis L. cv Liu-cheng. *J Sci Food Agric.* 2005; 85: 1211–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.2082>
 68. Hromadkova Z., Malovíková A., Mozeš S., Sroková I., Ebringerová A. Hydrophobically modified pectates as novel functional polymers in food and non-food applications. *BioResources.* 2008; 3 (1): 71–8.
 69. Mineo H., Morikawa N., Ohmi S., Ishida K., Machida A., Kanazawa T., et al. Ingestion of potato starch containing esterified phosphorus increases alkaline phosphatase activity in the small intestine in rats. *Nutr Res.* 2010; 30 (5): 341–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.05.003>
 70. Chen H., Wang W., Degroote J., Possemiers S., Chen D., De Smet S., Michiels J. Arabinoxylan in wheat is more responsible than cellulose for promoting intestinal barrier function in weaned male piglets. *J Nutr.* 2015; 145 (1): 51–8. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.114>
 71. Jiang T., Gao X., Wu C., Tian F., Lei Q., Bi J., et al. Apple-derived pectin modulates gut microbiota, improves gut barrier function, and attenuates metabolic endotoxemia in rats with diet-induced obesity. *Nutrients.* 2016; 8 (3): 126. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030126>
 72. Yang H.S., Xiong X., Li J.Z., Yin Y.L. Effects of chito-oligosaccharide on intestinal mucosal amino acid profiles and alkaline phosphatase activities, and serum biochemical variables in weaned piglets. *Livest Sci.* 2016; 190: 141–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2016.06.008>
 73. Šeščíková Z., Raček E. Effect of pectin feeding on obesity development and duodenal alkaline phosphatase activity in Sprague-Dawley rats fed with high-fat/high-energy diet. *Physiol Int.* 2016; 103 (2): 183–90. DOI: <https://doi.org/10.1556/036.103.2016.2.5>
 74. Okazaki Y., Katayama T. Glucomannan consumption elevates colonic alkaline phosphatase activity by up-regulating the expression of IAP-I, which is associated with increased production of protective factors for gut epithelial homeostasis in high-fat diet-fed rats. *Nutr Res.* 2017; 43: 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.05.012>
 75. Okazaki Y., Katayama T. Consumption of non-digestible oligosaccharides elevates colonic alkaline phosphatase activity by up-regulating the expression of IAP-I with increased mucins and microbial fermentation in rats fed a high-fat diet. *Br J Nutr.* 2019; 121 (2): 146–54. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114518003082>
 76. Chandrarathna H.P.S.U., Liyanage T.D., Edirisinghe S.L., Dananjaya S.H.S., et al. Marine microalgae, Spirulina maxima-derived modified pectin and modified pectin nanoparticles modulate the gut microbiota and trigger immune responses in mice. *Mar Drugs.* 2020; 18 (3): 175. DOI: <https://doi.org/10.3390/md18030175>
 77. Okazaki Y., Katayama T. The effects of different high-fat (lard, soybean oil, corn oil or olive oil) diets supplemented with fructo-oligosaccharides on colonic alkaline phosphatase activity in rats. *Eur J Nutr.* 2021; 60 (1): 89–99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02219-y>
 78. Suryadinigrat M., Kurniawati D.Y., Mujiburrahman A., Purnama M.T.E. Dietary polyvinyl alcohol and alginate nanofibers ameliorate hyperglycemia by reducing insulin and glucose-metabolizing enzyme levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Vet World.* 2021; 14 (4): 847–53. DOI: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.847-853>

Для корреспонденции

Сопова Юлия Викторовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центра трансгеноза и редактирования генома ИТБМ СПбГУ, научный сотрудник лаборатории генетического моделирования болезней человека СПбФ ИОГен РАН

Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Телефон: (812) 363-69-39

E-mail: y.sopova@spbu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7825-273X>

Маркова Е.В.¹, Леонова Е.И.¹, Сопова Ю.В.^{1, 2}

Сладкий белок браззеин как перспективный подсластитель

Sweet protein brazzein as a promising sweetener

Markova E.V.¹, Leonova E.I.¹, Sopova Ju.V.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ St. Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg Branch, Vavilov Institute of General Genetics, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation

Неумеренное употребление сахаросодержащих продуктов способствует развитию целого ряда заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет и пр. В качестве замены сахара чаще всего используются подсластители. Сладкие белки, в частности браззеин, – это альтернатива синтетическим подсластителям, которая имеет природное происхождение, расщепляется в кишечнике вместе с белками пищи и не влияет на уровни глюкозы и инсулина в крови.

Цель обзора – проанализировать имеющиеся данные относительно сладкого белка браззеина, его физико-химических свойств, существующих биотехнологических способов получения и перспектив применения в пищевой промышленности для дальнейшего создания оптимизированной гетерологичной системы экспрессии.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта СПбГУ № 94030690 «Разработка методики направленной интеграции трансгена в локус ROSA26 для получения гуманизированных животных и создания тест-системы для экспресс-генотипирования с использованием Cas нуклеаз».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Дизайн исследования – Маркова Е.В.; сбор и обработка материала – Маркова Е.В., Сопова Ю.В.; написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Маркова Е.В., Леонова Е.И., Сопова Ю.В. Сладкий белок браззеин как перспективный подсластитель // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 61–71. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-61-71>

Статья поступила в редакцию 17.08.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. The research was carried out at the expense of the research grant No. 94030690 from the Saint-Petersburg State University “Development of a method for targeted integration of a transgene into the ROSA26 locus to obtain humanized animals and create a test system for rapid genotyping using Cas nucleases”.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution: Research design – Markova E.V.; collection and processing of material – Markova E.V. and Sopova Ju.V.; manuscript writing, editing, adoption of the final article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Markova E.V., Leonova E.I., Sopova Ju.V. Sweet protein brazzein as a promising sweetener. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 61–71. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-61-71> (in Russian)

Received 17.08.2023. **Accepted** 19.01.2024.

Материал и методы. Для сбора и анализа информации были использованы базы данных Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ, eLibrary.Ru. Глубина поиска – 30 лет.

Результаты. Многочисленные исследования физико-химических свойств браззеина продемонстрировали его высокий потенциал для использования в пищевой промышленности. В частности, короткая аминокислотная последовательность, термостабильность, способность сохранять свою структуру и сладкие свойства в широком диапазоне pH, гипоаллергенность, отсутствие генотоксичности и высокий уровень сладости по сравнению с сахарозой позволяют сделать вывод о перспективности его использования. Были получены мутантные варианты браззеина, самый сладкий из которых (с 3 аминокислотными заменами H31R/E36D/E41A) превосходит уровень сладости сахарозы в 22 500 раз. На сегодняшний день уже разработаны различные системы экспрессии рекомбинантного браззеина, в качестве продуцентов в которых использовали бактерии (*Escherichia coli*, *Lactococcus lactis*, *Bacillus licheniformis*), дрожжи (*Komagataella phaffii*, *Kluyveromyces lactis*, *Saccharomyces cerevisiae*), растения (*Zea mays*, *Oryza sativa*, *Lactuca sativa*, *Nicotiana tabacum*, *Daucus carota*) и животных (*Mus musculus*).

Заключение. Благодаря своей высокой сладости, органолептическим свойствам и длительной истории потребления человеком, браззеин можно рассматривать как многообещающий натуральный подсластитель. Несмотря на короткую пептидную последовательность, производство рекомбинантного белка столкнулось с рядом проблем, включая низкий выход белка (например, в молоке мышей его можно было обнаружить только с помощью вестерн-блот гибридизации) и потерю сладости. Таким образом, для широкого использования в пищевой промышленности необходима дальнейшая оптимизация процесса, включающая в себя выбор адекватного продуцента и использование систем внеклеточной экспрессии для снижения конечной стоимости продукта.

Ключевые слова: подсластители; браззеин; сладкие белки; рецепторы сладкого вкуса; экспрессия браззеина; мутантные варианты браззеина

The excessive consumption of sugar-containing foods contributes to the development of a number of diseases, including obesity, diabetes mellitus, etc. As a substitute for sugar, people with diabetes mellitus and obesity most often use sweeteners. Sweet proteins, in particular brazzein, are an alternative to synthetic sweeteners that have natural origin, are broken down in the intestines along with food proteins, and do not affect blood sugar and insulin levels.

The purpose of the review was to analyze the available data on the sweet protein brazzein, its physical and chemical properties, existing biotechnological methods of production, and prospects for application in the food industry in order to further develop an optimized heterologous expression system.

Material and methods. Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed, RSCI and eLibrary.ru databases were used for collecting and analyzing literature. Search depth – 30 years.

Results. Numerous studies of the physical and chemical properties of brazzein have demonstrated its high potential for use in the food industry. In particular, a short amino acid sequence, thermal stability, the ability to maintain its structure and sweet properties in a wide pH range, hypoallergenicity, lack of genotoxicity, and an extremely high level of sweetness compared to sucrose allow us to conclude that its use is promising. Mutant variants of brazzein have been generated, the sweetest of which (with three amino acid substitutions H31R/E36D/E41A) exceeds sucrose sweetness by 22 500 times. To date, various systems for the expression of recombinant brazzein have already been developed, in which bacteria (*Escherichia coli*, *Lactococcus lactis*, *Bacillus licheniformis*), yeast (*Komagataella phaffii*, *Kluyveromyces lactis*, *Saccharomyces cerevisiae*), plants (*Zea mays*, *Oryza sativa*, *Lactuca sativa*, *Nicotiana tabacum*, *Daucus carota*) and animals (*Mus musculus*) have been used.

Conclusion. Due to its high sweetness, organoleptic properties and long history of human consumption, brazzein can be considered as a promising natural sweetener. Despite the short peptide sequence, the production of the recombinant protein faced a number of problems, including low protein yield (for example, it could only be detected in mouse milk by Western blot hybridization) and loss of sweetness. Thus, further optimization of the process is necessary for widespread brazzein use in the food industry, which includes the selection of an adequate producer and the use of extracellular expression systems to reduce the final cost of the product.

Keywords: sweeteners; brazzein; sweet proteins; sweet taste receptors; brazzein expression; brazzein mutant variants

В ходе эволюции у наших предков сформировалась способность ощущать сладкий вкус, а также получать удовольствие от его восприятия. Предполагается, что такая реакция обусловлена наличием легкоусвояемых моно- и дисахаридов, таких как глюкоза, в сладких продуктах, которые представляли собой выгодные энергоемкие источники питания, а возможность их эффективно обнаруживать за счет вкусового анализатора имела эволюционное значение для выживания вида [1].

В современном мире большинство людей без труда могут ежедневно обеспечивать себя достаточным количеством энергии. Однако в силу того, что предпочтение сладкого вкуса присутствует уже у новорожденных [2] и обусловлено активацией путей вознаграждения в мозге [3–5], оно может привести к аддиктивному поведению [3]. В частности, из-за чрезмерного потребления сладких продуктов в XXI в. во множестве стран мира как никогда актуальна проблема избыточной массы тела и ожирения среди всех возрастных групп населения [6]. По данным ВОЗ, на 2016 г. более 1,9 млрд людей старше 18 лет (39% популяции) имели избыточную массу тела (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²). Из этого числа более 650 млн имели ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), что составило 13% от общего числа взрослых людей в мире. В России, по данным ВОЗ, на 2016 г. ожирение было диагностировано у 23,1% совершеннолетнего населения [7]. Помимо риска увеличения массы тела, избыточное или даже умеренное употребление сахаросодержащих пищевых продуктов может повлечь за собой ряд других патологий, среди которых сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, онкологические заболевания (ассоциированные с ожирением), кариес, а также когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства [8]. Вопросы об изменении потребления сахара также активно обсуждаются в научном сообществе [9]. Для решения такой важной проблемы разрабатываются различные программы, в частности сфокусированные на устранении психологических аспектов чрезмерного потребления сахара [10] либо предлагающие увеличить потребление сахарозаменителей [11]. По причинам, изложенным выше, в наше время очень актуальны исследования веществ с пониженной калорийностью и сладким вкусом.

Рецепторы сладкого вкуса и их лиганды

Рецепторы сладкого вкуса, расположенные во вкусовых сосочках на языке, представляют собой молекулярные комплексы, состоящие из вкусового рецептора 1 типа 2 подтипа (T1R2) и вкусового рецептора 1 типа 3 подтипа (T1R3), которые формируют гетеродимеры T1R2-T1R3 [12]. Эти рецепторы принадлежат к классу C семейства рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR), и могут осуществлять передачу сигнала не только при связывании моно- и дисахаридов

(глюкоза, сахароза, фруктоза), но и различных природных и синтетических сахарозаменителей и подсластителей за счет множественных сайтов связывания рецептора с лигандами [13].

Каждая субъединица рецепторов, входящих в состав гетеродимера, состоит из 3 основных структурных доменов. Внеклеточный лиганд-связывающий домен (домен «венериной мухоловки» – *Venus flytrap module*, VFTM) состоит из 2 долей, которые могут быть в открытой или закрытой конформации. В закрытой конформации между нижней частью доли 1 и вершиной доли 2 каждого домена VFTM образуется полость для связывания лиганда. Было высказано предположение, что в субъединице T1R2 эта полость является ортостерическим сайтом связывания природных сахаров и сайтом связывания дипептидных искусственных подсластителей, таких как аспартам и неотам (рис. 1). Домен, богатый цистеином (cysteine rich domain, CRD), содержит 9 консервативных цистеиновых остатков и выполняет роль линкера между внеклеточным доменом и трансмембранным доменом TMD, состоящим из 7 α -спиралей. Активация рецептора после связывания лиганда запускает сигнальный каскад через G-белки, что приводит к высвобождению внутриклеточных ионов Ca²⁺, деполяризации мембраны клетки, экзоцитозу аденозинтрифосфата и активации пуриnergических рецепторов на афферентных волокнах [14–17]. На основании знаний о строении рецептора сладкого вкуса был сконструирован биоэлектронный сенсор сладкого, успешно детектирующий микроколичества сладкого в образцах [18].

Характеристика сладкого белка браззеина

История промышленного применения подсластителей восходит к 1878 г., когда Константин Фальберг синтезировал очень сладкое вещество (примерно в 300 раз слаще сахарозы), орто-сульфобензойную кислоту, которое стало первым синтетическим подсластителем и получило торговое название «сахарин» [19]. Впоследствии в течение XX–XXI вв. были синтезированы и открыты другие подсластители, среди которых особое место заняли сладкие белки: неокулин, миракулин, браззеин, тауматин, мабинлин, монеллин и пентадин [20]. Уровень сладости перечисленных белков хоть и может немного отличаться в зависимости от качества воды, в которой их растворяют [21], но в среднем на 2-3 порядка слаще сахарозы, что делает их употребление в пищу особенно привлекательным для лиц, страдающих ожирением и сахарным диабетом 1 и 2 типа, поскольку было показано, что данные подсластители в экспериментах на мышах не оказывают влияния на уровень глюкозы и инсулина в крови, а также на возникновение воспаления в жировой ткани [22]. Браззеин является самым маленьким из сладких белков, однако его физико-химические свойства делают этот белок крайне перспективным для

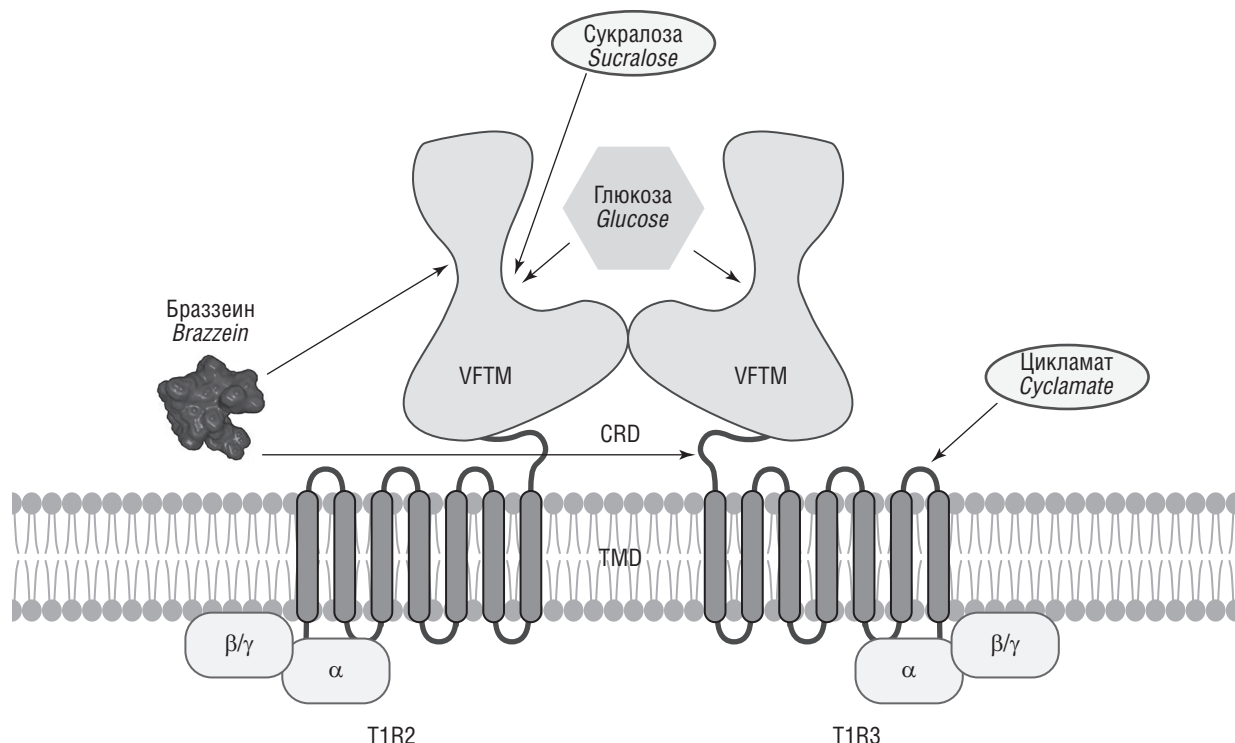


Рис. 1. Схематическое изображение гетеродимера T1R2-T1R3 рецептора сладкого вкуса

Стрелки указывают места связывания лигандов-подсластителей: цикламата (TMD T1R3) и сукралозы (VFTM T1R2). CRD – домен, богатый цистеином; TMD – семиспиральный трансмембранный домен; T1R2 – вкусовой рецептор 1 типа 2 подтипа; T1R3 – вкусового рецептора 1 типа 3 подтипа; VFTM – внеклеточный лиганд-связывающий домен (домен «венериной мухоловки», Venus flytrap module).

Fig. 1. Schematic representation of the T1R2-T1R3 sweet receptor heterodimer

The arrows indicate the binding sites of the sweetener ligands: cyclamate (TMD T1R3) and sucralose (VFTM T1R2). CRD – cysteine-rich domain; TMD – transmembrane domain; T1R2 – taste receptor type 1 subtype 2; T1R3 – taste receptor type 1 subtype 3; VFTM – the extracellular Venus fly trap module.

промышленного производства и употребления. Он был выделен из мякоти плодов растения *Pentadiplandra brazzeana* в 1994 г., а затем была определена его аминокислотная последовательность [23]. Оказалось, что выделенный из зрелых фруктов белок представляет собой совокупность из 2 форм, различающихся по наличию остатка пироглутамата на N-конце: *purE-brazzein* (80% выделенного браззеина, основная форма) и *des-purE-brazzein* (20% выделенного браззеина, побочная форма, лишённая остатка пироглутамата). Браззеин состоит из 54 аминокислотных остатков, а его молекулярная масса составляет 6473 Да. Трёхмерная структура, полученная методом рентгеноструктурного анализа, и аминокислотная последовательность браззеина приведены на рис. 2.

Кристаллическая структура браззеина содержит следующие элементы вторичной структуры: 2 α -спирали (аминокислотные остатки 13–17, 21–30) и 3 β -цепи (аминокислотные остатки 4–6; 34–39; 45–50), которые образуют антипараллельный β -лист [24]. Следует отметить, что структура молекулы браззеина в растворе, полученная методом ядерного магнитного резонанса,

отличается от кристаллической отсутствием первой α -спирали [24]. 8 цистеиновых остатков образуют 4 внутримолекулярных дисульфидных связи: Cys4–Cys52, Cys16–Cys37, Cys22–Cys47 и Cys26–Cys49; что обеспечивает стабилизацию вторичной структуры [25]. Браззеин хорошо растворим в воде (50 мг/см³, или >7 мМ), а также обладает высокими показателями термоустойчивости: было продемонстрировано сохранение им сладкого вкуса при нагревании до 80 °С в течение 4 ч в широком диапазоне значений pH – от 2 до 8 [23]. Официальных данных о возможности безопасного применения браззеина в питании человека в настоящее время нет. Однако в пользу использования браззеина в пищевой промышленности свидетельствуют результаты тестов на отсутствие аллергенности и генотоксичности, в которых было показано, что рекомбинантный браззеин является безопасным для употребления в составе рационов питания [26].

Браззеин примерно в 2000 раз слаще сахарозы на весовой основе и в 9500 раз слаще сахарозы на молярной основе [23, 27]. На настоящий момент в экспериментах по сайт-направленному мутагенезу показано,

что ключевую роль во взаимодействии с рецепторами сладкого вкуса на поверхности молекулы браззеина играют следующие 3 сайта полипептидной цепи:

- 1) петля, сформированная Arg43;
- 2) N- и C-концевые остатки, Glu36 и петля, сформированная Arg33;
- 3) петля 9-19.

Однако точный механизм активации браззеином рецептора до конца не установлен. Предполагается, что он взаимодействует с доменом VFTM T1R2 и CRD T1R3 [14, 28] (см. рис. 1), что приводит к изменению конформации рецептора, активации внутриклеточных G-белков и дальнейшей передаче сигнала через фосфолипазный путь [19]. Поскольку аминокислотные остатки, необходимые для восприятия сладости браззеина, распределены по всей поверхности белка, что подтверждают мутантные варианты белка, приведенные ниже, была предложена модель, согласно которой водородные связи внутри молекулы браззеина определяют формирование на поверхности молекулы так называемых белковых секторов, взаимодействующих с рецептором сладкого вкуса [29, 30].

Наряду со связыванием с рецептором сладкого вкуса для браззеина недавно была показана возможность связывания с Toll-подобным рецептором 5 (TLR5), относящимся к паттерн-распознающим рецепторам (PRRs, pattern recognition receptors) [31].

Мутантные варианты браззеина

С момента выделения браззеина и определения его аминокислотной последовательности были получены различные аминокислотные замены в этом белке для повышения уровня сладости. Сведения о мутантных вариантах браззеина и влиянии внесенных мутаций на уровень сладости представлены в табл. 1. На основе этих данных можно отметить, что мутации, которые нарушают формирование дисульфидных связей, приводят к потере сладкого вкуса. Самые сладкие формы браззеина были получены благодаря мутациям, внесенным в 3 сайта взаимодействия с рецептором сладкого вкуса, приведенных выше. Кроме того, существенную роль во взаимодействии браззеина с T1R2-T1R3, по-видимому, играет аминокислотный остаток E53, который также существенным образом повлиял на сладость браззеина в одном из исследований. На настоящий момент самым сладким из всех полученных мутантных вариантов браззеина является вариант с 3 аминокислотными заменами H31R/E36D/E41A, уровень сладости которого на весовой основе превосходит уровень сладости сахарозы в 22 500 раз и в 18 раз превосходит уровень сладости браззеина дикого типа [32].

Гетерологичные системы экспрессии браззеина

Поскольку процесс выделения браззеина из природного источника имеет ряд существенных недостатков,

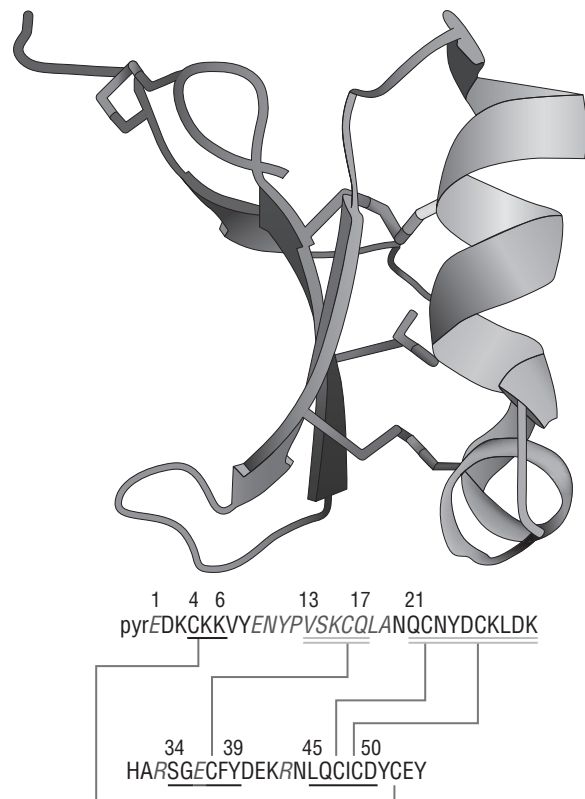


Рис. 2. Трехмерная визуализация вторичной структуры браззеина и соответствующая ему аминокислотная последовательность (PDB ID: 4HE7) [23]

Одной чертой подчеркнуты β -слои, двумя – α -спирали, участки взаимодействия с рецептором выделены курсивом, дисульфидные связи показаны изогнутыми линиями.

Fig. 2. Three-dimensional visualization of the secondary structure of brazzein and its corresponding amino acid sequence (PDB ID: 4HE7) [23]

β -Chains are underlined with one line, α -helices with two lines, the sites of interaction with the receptor are highlighted in italics, disulfide bonds are shown with curved lines.

одним из которых является низкий выход продукта (содержание белка в плодах *Pentadiplandra brazzeana* составляет примерно 0,2% [22]), с целью потенциальной дальнейшей коммерциализации и понижения затрат на производство были разработаны различные варианты получения браззеина с использованием гетерологичных экспрессионных систем (на основе растений, животных, бактерий и дрожжей), а также путем пептидного синтеза [40].

Первая бактериальная рекомбинантная система экспрессии браззеина (pyrEdel) была создана с использованием *Escherichia coli* в 2000 г. Сладость белка была сопоставима с побочной формой браззеина (pyrEdel), выделенной из природного источника, однако суммарный выход белка был довольно низким, поскольку значительная фракция браззеина была нерастворима и требовала нескольких стадий

Таблица 1. Сопоставление мутантных вариантов браззеина относительно характера изменений уровня сладости

Table 1. Comparison of mutant variants of brazzein regarding the nature of changes in the level of sweetness

Изменение уровня сладости относительно браззеина дикого типа <i>Change in sweetness level relative to wild-type brazzein</i>	Мутации <i>Mutations</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Повышение уровня сладости <i>Increased sweetness level</i>	H31R/E36D/E41A, H31R/E36D, H31R/E41A, E36D/E41A	[32]
	pyrEdel, A2ins, H31A	[29]
	pyrEdel, D29A, D29K, D29N, E41K	[33]
	E9K, E9G	[34]
	D40K	[28]
	H31R, E41K, E41R, E41A	[35]
	A19K	[36]
	E41A, Y54W, D2E, D40K, E41K/K42E, E41Q, D50N, D2insII, D2insGP	[14]
	D40A, D40K, E41A, D50Lys, Y54W, D29A/E41K, D29Asn/E41K, D29K/E41K	[37]
	E53R	[38]
pyrEdel/H31R/E36D/E41A	[39]	
Снижение уровня сладости <i>Reduced sweetness level</i>	K6A, K15A, R33D, H31A, D50A	[33]
	D2N, C4A, K15A, A19ins, R33A, R43A, R43A, D50A, Y54del, R55R56ins	[29]
	Q17N, K30A, R33K, R43K, R43E	[35]
	A19D	[36]
	Y39A, K42A, R43K, Y54H, R43E, R43N	[14]
	pE1M	[35]
	T39A, R43N, C16A/C37A	[37]
E53A, E53D	[38]	
Потеря сладкого вкуса <i>Loss of sweet taste</i>	K6D, R19I, R20ins, K30D, R33A, E36A, E36K, E36Q, R43A, Y54del	[33]
	T51A	[29]
	L18_A19insRI, C16A/C37A, C16Q17, A16C17, C16A/Q17C/L18A/19insRI	[14]
Существенных изменений нет <i>No significant changes</i>	A2ins, D2A, D2N, Q17A	[33]
	Y8A, Q17A	[29]
	K30R, H31A	[35]
	A19G	[36]
	K5R	[14]
	K42A	[37]
E53K	[38]	

очистки [27]. В следующем исследовании экспрессия браззеина производилась в бактериях *E. coli* и *Lactococcus lactis*. В системе *E. coli* сладость выделенного белка была существенно ниже по сравнению с природным браззеином. В системе *L. lactis* уровень сладости белка был также снижен по сравнению с природным аналогом, а также в обеих экспрессионных системах выход белка был довольно низким, причем оптимизация кодонов последовательности синтетического гена браззеина для *L. lactis* привела к большему снижению выхода продукта [41]. В дальнейшем экспрессионная система на основе *L. lactis* была оптимизирована, что привело к увеличению выхода браззеина в 17 раз [42]. Оптимизация экспрессионной системы *E. coli* также привела к увеличению выхода белка, однако он не превышал 9 мг/л [43]. Также были созданы рекомбинантные системы экспрессии браззеина в таких растениях, как кукуруза, рис, салат и табак [44–47]. В семенах кукурузы был достигнут крайне высокий выход белка, составивший 400 мг/г [44]. В ряде исследований одного коллектива браззеин экспрессировали в культуре клеток каллуса

трансгенной моркови в эрлифтном биореакторе-ферментере [48, 49]. Система экспрессии предусматривала введение гена браззеина путем агробактериальной трансформации и обработку культивируемых клеток абсцизовой кислотой. В ходе этого исследования удалось получить выход браззеина 0,67 мг/г сырой массы. Помимо этого, были созданы трансгенные мыши, у которых экспрессия браззеина происходила в молочных железах [50]. Один из самых сладких мутантных вариантов браззеина pyrEdel/H31R/E36D/E41A также был экспрессирован в молочных железах мышей, в этом исследовании было продемонстрировано, что уровень сладости полученного белка превышал уровень сладости природного аналога в 10 000 раз [39].

Дрожжевые системы продукции браззеина были созданы с использованием таких видов дрожжей, как *Komagataella phaffii* (ранее *Pichia pastoris*), *Kluyveromyces lactis*, *Saccharomyces cerevisiae*. Первые попытки рекомбинантной экспрессии браззеина в дрожжах (*S. cerevisiae*) были предприняты в 1995 г. Браззеин, слитый с глутатион-S-трансферазой, экспрессировался

Таблица 2. Сопоставление биотехнологических способов получения браззеина

Table 2. Comparison of biotechnological methods for obtaining brazzein

Организм <i>Organism</i>	Характеристика экспрессируемого белка <i>Characteristics of the expressed protein</i>	Выход белка <i>Protein yield</i>	Уровень сладости <i>Sweetness level</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
<i>E. coli</i>	des-pGlu1-браззеин, слитый со стафилококковой нуклеазой (<i>C-terminal staphylococcal nuclease fusion</i>)	2 мг/л	Сладость белка сопоставима со сладостью браззеина (pyrEdel), выделенного из природного источника	[27]
<i>E. coli</i>	Измененная N-концевая последовательность (MAQDK-), модификации с His-tag и без His-tag на C-конце	Нет данных	Вариант браззеина без His-tag был менее сладким, чем браззеин дикого типа. Вариант с His-tag не имел сладкого вкуса	[41]
<i>E. coli</i>	Кодон-оптимизированный браззеин, pyrEdel, N-концевой His-tag	8,4 мг/л	Вариант браззеина без His-tag был сладким, вариант браззеина с His-tag не имел сладкого вкуса	[43]
<i>E. coli</i>	N-концевой His-tag + сумоилирование (<i>SUMO fusion</i>)	50 мг/10 г сырой массы бактериальных клеток	Сладость белка аналогична природному браззеину	[57]
<i>B. licheniformis</i>	des-pGlu1-браззеин, слитый с TAT-сигнальным пептидом	5 мг/л	Сладость ниже, чем у природного браззеина (в 266 раз слаще сахарозы)	[58]
<i>L. lactis</i>	Измененная N-концевая последовательность (MAQDK-)	Детектировался только путем вестерн-блоттинга	Сладость ниже, чем у природного браззеина	[42]
<i>Zea mays</i>	des-pGlu1-браззеин	400 мкг/г в семенах	В 1200 раз слаще сахарозы	[44]
<i>Daucus carota</i>	pE1M-браззеин	0,67 мкг/г сырой массы клеток	Нет данных	[48]
<i>Mus musculus</i>	pyrEdel/D29K/E41K	4,37 мг/л	Белок слаще сахарозы в 10 000 раз	[50]
<i>Mus musculus</i>	pyrEdel/H31R/E36D/E41A	332,59 мг/л	Белок слаще сахарозы в 10 000 раз	[39]
<i>S. cerevisiae</i>	pyrEdel	10 мг/л	Сладость белка аналогична природному браззеину	[55]
<i>K. phaffii</i>	pyrE, Q1pyrE, pyrEdel	90, 30, и 90 мг/л очищенного белка для форм pyrE, Q1pyrE, pyrEdel соответственно	Сладость 3 форм белка варьировала в диапазоне от 400 до 1500 раз слаще сахарозы	[51]
<i>K. lactis</i>	pyrEdel	104–170 мг/л	Сладость белка аналогична природному браззеину	[53, 59, 60]

внутриклеточно, идентичность экспрессируемого белка была подтверждена с помощью антител, однако выделенный рекомбинантный браззеин в дальнейшем не был охарактеризован [51]. В 2012 г. была разработана система экспрессии браззеина в метилотрофных дрожжах *K. phaffii* [52]. В этой системе рекомбинантный браззеин эффективно секретировался в минимальную среду за счет использования сигнальной последовательности гена α -фактора *S. cerevisiae* под контролем индуцируемого метанолом промотора алкогольоксидазы. В данном исследовании экспрессировались 3 формы браззеина: pyrE и pyrEdel, а также Q1pyrE. За период секреции 6 дней клетки *P. pastoris* секретировали примерно 90, 30 и 90 мг/л браззеина pyrE, Q1pyrE, pyrEdel соответственно. Масс-спектрометрия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса показали, что рекомбинантные формы браззеина имеют идентичную природным белкам конформацию. Органолептические исследования подтвердили, что рекомбинантный браззеин обладает вкусовыми свойствами, сходными со свойствами 2 природных форм браззеина. Браззеин (pyrEdel) также экспрессировали с помощью дрожжей *K. lactis* [53]. Браззеин из дрожжевых

клеток в культуральную среду экспортировался также за счет сигнальной последовательности гена α -фактора *S. cerevisiae*. Через 96 ч количество очищенного рекомбинантного браззеина составляло примерно 104 мг/л культуры. Секвенирование N-концевых аминокислот секретированного браззеина подтвердило идентичность очищенного белка и правильное расщепление сигнального пептида. Нативное конформационное состояние рекомбинантного браззеина было подтверждено при помощи метода спектроскопии кругового дихроизма. Органолептический анализ выявил, что сладость очищенного браззеина, продуцируемого дрожжами *K. lactis*, была идентична природному браззеину (в 2130 раз слаще сахарозы на весовой основе). В дальнейшем исследователям удалось вдвое повысить уровень экспрессии браззеина в системе *K. lactis* за счет индукции сверхэкспрессии протеиндисульфидизомеразы и белка Ero1p, необходимых для правильного формирования дисульфидных связей в браззеине [54]. В 2020 г. были проведены новые исследования с использованием *S. cerevisiae* для гетерологичной экспрессии браззеина (pyrEdel) под контролем промотора GPD [55]. Выход очищенного белка был низким по сравнению

с другими дрожжевыми экспрессионными системами, примерно 10 мг/л, что свидетельствует о низкой эффективности систем внутриклеточной экспрессии. Интересным вариантом является удачный пример синтеза браззеина в бесклеточной системе [56], однако масштабируемость данного эксперимента вызывает сомнения. Сведения о гетерологичных системах экспрессии браззеина обобщены в табл. 2.

Обобщая содержание данного раздела, можно сказать, что каждая из гетерологичных систем экспрессии наряду со своими достоинствами обладает существенными недостатками. Так, экспрессия в бактериях обнаружила понижение сладости и низкий выход белка. Экспрессия в клетках молочной железы мышей – низкий выход белка. Экспрессия в семенах кукурузы – высокий выход белка, но сложный и многоступенчатый процесс очистки. Дрожжевые системы на основе *K. phaffii* и *K. lactis* демонстрировали высокий выход белка, но требовали очень тщательной очистки. Дрожжевая система с продуцентом *S. cerevisiae* и внутриклеточной экспрессией также показала относительно низкий выход белка.

Заключение

Среди многих подсластителей, которые сводят к минимуму потребление сахара, многообещающей является группа сладких белков. Браззеин – самый маленький из сладких белков (54 аминокислотных остатка, 6473 Да), он привлекателен для лиц с ожирением и сахарным

диабетом, поскольку не влияет на уровень глюкозы и инсулина в крови. Браззеин обладает высокой термостабильностью в широком диапазоне pH и является безопасным для употребления в составе рациона питания, хотя официальные данные о безопасности данного вещества в настоящее время отсутствуют. Для повышения уровня сладости браззеина путем сайт-направленного мутагенеза были созданы мутантные варианты этого белка, самым сладким из них является тройной мутант H31R/E36D/E41A, который в 22 500 раз слаще сахарозы. Поскольку содержание браззеина в плодах природного источника (*Pentadiplandra brazzeana*) крайне низкое (0,2%), были разработаны различные способы получения браззеина с использованием гетерологичных экспрессионных систем, в качестве продуцентов которых использовались: бактерии (*Escherichia coli*, *Lactococcus lactis*, *Bacillus licheniformis*), дрожжи (*Komagataella phaffii*, *Kluyveromyces lactis*, *Saccharomyces cerevisiae*), растения (*Zea mays*, *Oryza sativa*, *Lactuca sativa*, *Nicotiana tabacum*, *Daucus carota*) и животные (*Mus musculus*). Несмотря на короткую пептидную последовательность, производство рекомбинантного белка столкнулось с рядом проблем, включая низкий выход белка (например, в молоке мышей его можно было обнаружить только с помощью вестерн-блоттинга) и потерю сладости. Таким образом, для широкого использования в пищевой промышленности необходима дальнейшая оптимизация процесса, включающая выбор адекватного продуцента и использование систем внеклеточной экспрессии для снижения конечной стоимости продукта.

Сведения об авторах

Маркова Екатерина Валерьевна (Ekaterina V. Markova) – лаборант-исследователь центра трансгенеза и редактирования генома ИТБМ СПбГУ (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: st076326@student.spbu.ru

Леонова Елена Ивановна (Elena I. Leonova) – кандидат биологических наук, директор центра трансгенеза и редактирования генома ИТБМ СПбГУ (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: e.leonova@spbu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0236-3302>

Сопова Юлия Викторовна (Julia V. Sopova) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник центра трансгенеза и редактирования генома ИТБМ СПбГУ, научный сотрудник СПбФ ИОГен РАН (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: y.sopova@spbu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7825-273X>

Литература

1. Beauchamp G.K. Why do we like sweet taste: a bitter tale? // *Physiol. Behav.* 2016. Vol. 164. P. 432–437. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2016.05.007>
2. Beauchamp G.K., Mennella J.A. Flavor perception in human infants: development and functional significance // *Digestion.* 2011. Vol. 83, suppl. 1. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000323397>
3. Kendig M.D. Cognitive and behavioural effects of sugar consumption in rodents. A review // *Appetite.* 2014. Vol. 80. P. 41–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.04.028>
4. Han P., Bagenna B., Fu M. The sweet taste signalling pathways in the oral cavity and the gastrointestinal tract affect human appetite and food intake: a review // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019. Vol. 70, N 2. P. 125–135. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1492522>
5. Gutierrez R., Fonseca E., Simon S.A. The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity // *Cell. Mol. Life Sci.* 2020. Vol. 77, N 18. P. 3469–3502. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03458-2>
6. Stanhope K.L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016. Vol. 53, N 1. P. 52–67. DOI: <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1084990>
7. Kholmatova K., Krettek A., Leon D.A., Maljutina S., Cook S., Hopstock L.A. et al. Obesity prevalence and associated socio-demo-

- graphic characteristics and health behaviors in Russia and Norway // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. Vol. 19, N 15. P. 9428. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19159428>
8. Jacques A., Chaaya N., Beecher K., Ali S.A., Belmer A., Bartlett S. The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. Vol. 103. P. 178–199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.021>
 9. Yan R.R., Chan C.B., Louie J.C.Y. Current WHO recommendation to reduce free sugar intake from all sources to below 10% of daily energy intake for supporting overall health is not well supported by available evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* 2022. Vol. 116, N 1. P. 15–39. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac084>
 10. Joveini H., Sharifi N., Meymary B.K., Mehri A., Shahrabadi R., Rahmani V. et al. The effect of empowerment program to reduce sugar consumption based on the multi-theory model on body mass index and abdominal obesity in Iranian women // *BMC Womens Health*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 207. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02361-9>
 11. Warshaw H., Edelman S.V. Practical strategies to help reduce added sugars consumption to support glycemic and weight management goals // *Clin. Diabetes*. 2021. Vol. 39, N 1. P. 45–56. DOI: <https://doi.org/10.2337/cd20-0034>
 12. Temussi P.A. Sweet, bitter and umami receptors: a complex relationship // *Trends Biochem. Sci.* 2009. Vol. 34, N 6. P. 296–302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.02.005>
 13. Jiang P., Cui M., Zhao B., Snyder L.A., Benard L.M., Osman R. et al. Identification of the cyclamate interaction site within the transmembrane domain of the human sweet taste receptor subunit T1R3 // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, N 40. P. 34 296–34 305. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505255200>
 14. Assadi-Porter F.M., Maillet E.L., Radek J.T., Quijada J., Markley J.L., Max M. Key amino acid residues involved in multi-point binding interactions between brazzein, a sweet protein, and the T1R2-T1R3 human sweet receptor // *J. Mol. Biol.* 2010. Vol. 398, N 4. P. 584–599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.03.017>
 15. Nango E., Akiyama S., Maki-Yonekura S., Ashikawa Y., Kusakabe Y., Krayukhina E. et al. Taste substance binding elicits conformational change of taste receptor T1r heterodimer extracellular domains // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6, N 1. Article ID 25745. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep25745>
 16. Ahmad R., Dalziel J.E. G protein-coupled receptors in taste physiology and pharmacology // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. Article ID 587664. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587664>
 17. Dutta Banik D., Martin L.E., Freichel M., Torregrossa A.M., Medler K.F. TRPM4 and TRPM5 are both required for normal signaling in taste receptor cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018. Vol. 115, N 4. P. E772–E781. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1718802115>
 18. Jeong J.-Y., Cha Y.K., Ahn S.R., Shin J., Choi Y., Park T.H. et al. Ultrasensitive bioelectronic tongue based on the Venus Flytrap Domain of a human sweet taste receptor // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2022. Vol. 14, N 2. P. 2478–2487. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscami.1c17349>
 19. Mahmood A.A.R., Al-Juboori S.B. A review: saccharin discovery, synthesis, and applications // *Ibn AL-Haitham J. Pure Appl. Sci.* 2020. Vol. 33, N 2. P. 43–61. DOI: <https://doi.org/10.30526/33.2.2442>
 20. Yusuf E.H. An overview of biotransformation for the sustainability of sweet-tasting proteins as natural sugar replacers // *Chem. Proc.* 2022. Vol. 8, N 1. P. 85. DOI: <https://doi.org/10.3390/ecsoc-25-11640>
 21. Delfi M., Emendato A., Temussi P.A., Picone D. Striking dependence of protein sweetness on water quality: the role of the ionic strength // *Front. Mol. Biosci.* 2021. Vol. 8. Article ID 705102. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.705102>
 22. Kim H., Kang J., Hong S., Jo S., Noh H., Kang B.H. et al. 3M-brazzein as a natural sugar substitute attenuates obesity, metabolic disorder, and inflammation // *J. Agric. Food Chem.* 2020. Vol. 68, N 7. P. 2183–2192. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00317>
 23. Bilal M., Ji L., Xu S., Zhang Y., Iqbal H.M.N., Cheng H. Bioprospecting and biotechnological insights into sweet-tasting proteins by microbial hosts – a review // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13, N 4. P. 9815–9828. DOI: <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2061147>
 24. Nagata K., Hongo N., Kameda Y., Yamamura A., Sasaki H., Lee W.C. et al. The structure of brazzein, a sweet-tasting protein from the wild African plant *Pentadiplandra brazzeana* // *Acta Cryst.* 2013. Vol. 69, N 4. P. 642–647. DOI: <https://doi.org/10.1107/S0907444913001005>
 25. Kohmura M., Ota M., Izawa H., Ming D., Hellekant G., Ariyoshi Y. Assignment of the disulfide bonds in the sweet protein brazzein // *Biopolymers*. 1996. Vol. 38, N 4. P. 553–556. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0282\(199604\)38:4<553::AID-BIP103E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0282(199604)38:4<553::AID-BIP103E3.0.CO;2-B)
 26. Lynch B., Wang T., Vo T., Tafazoli S., Ryder J. Safety evaluation of obli fruit sweet protein (brazzein) derived from *Komagataella phaffii*, intended for use as a sweetener in food and beverages // *Toxicol. Res. Appl.* 2023. Vol. 7. P. 1–21. DOI: <https://doi.org/10.1177/23978473231151258>
 27. Assadi-Porter F.M., Aceti D.J., Cheng H., Markley J.L. Efficient production of recombinant brazzein, a small, heat-stable, sweet-tasting protein of plant origin // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 376, N 2. P. 252–258. DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1725>
 28. Singarapu K.K., Tonelli M., Markley J.L., Assadi-Porter F.M. Structure-function relationships of brazzein variants with altered interactions with the human sweet taste receptor // *Protein Sci.* 2016. Vol. 25, N 3. P. 711–719. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.2870>
 29. Assadi-Porter F.M., Aceti D.J., Markley J.L. Sweetness determinant sites of brazzein, a small, heat-stable, sweet-tasting protein // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 376, N 2. P. 259–265. DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1726>
 30. Zhao X., Wang C., Zheng Y., Liu B. New insight into the structure-activity relationship of sweet-tasting proteins: protein sector and its role for sweet properties // *Front. Nutr.* 2021. Vol. 8. Article ID 691368. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.691368>
 31. Poursalim M., Shasaltaneh M.D., Jafarian V., Salehabadi H. The novel anti-cancer feature of brazzein through activating of hTLR5 by integration of biological evaluation: molecular docking and molecular dynamics simulation // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. Article ID 21979. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26487-2>
 32. Lee J.W., Cha J.E., Jo H.J., Kong K.H. Multiple mutations of the critical amino acid residues for the sweetness of the sweet-tasting protein, brazzein // *Food Chem.* 2013. Vol. 138, N 2–3. P. 1370–1373. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.140>
 33. Jin Z., Danilova V., Assadi-Porter F.M., Markley J.L., Hellekant G. Monkey electrophysiological and human psychophysical responses to mutants of the sweet protein brazzein: delineating brazzein sweetness // *Chem. Senses*. 2003. Vol. 28, N 6. P. 491–498. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/28.6.491>
 34. Jafari S.S., Jafarian V., Khalifeh K., Ghanavati P., Shirdel S.A. The effect of charge alteration and flexibility on the function and structural stability of sweet-tasting brazzein // *RSC Advances*. 2016. Vol. 6, N 64. P. 59 834–59 841. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ra12626j>
 35. Yoon S.Y., Kong J.N., Jo D.H., Kong K.H. Residue mutations in the sweetness loops for the sweet-tasting protein brazzein // *Food Chem.* 2011. Vol. 129, N 4. P. 1327–1330. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.06.054>
 36. Ghanavati P., Khalifeh K., Jafarian V. Structural features and activity of brazzein and its mutants upon substitution of a surfaced exposed alanine // *Biochimie*. 2016. Vol. 131. P. 20–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.09.006>
 37. Walters D.E., Cragin T., Jin Z., Rumbley J.N., Hellekant G. Design and evaluation of new analogs of the sweet protein brazzein // *Chem. Senses*. 2009. Vol. 34, N 8. P. 679–683. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp048>
 38. Lim J.K., Jang J.C., Kong J.N., Kim M.C., Kong K.H. Importance of Glu53 in the C-terminal region of brazzein, a sweet-tasting protein // *J. Sci. Food Agric.* 2016. Vol. 96, N 9. P. 3202–3206. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.7501>
 39. Lu R., Li X., Hu J., Zhang Y., Wang Y., Jin L. Expression of a triple mutational des-pGlu brazzein in transgenic mouse milk // *FEBS Open Bio*. 2022. Vol. 12, N 7. P. 1336–1343. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13411>
 40. Ota M., Kohmura M., Ariyoshi Y. Synthesis and characterization of the sweet protein brazzein // *Biopolymers*. 1996. Vol. 39, N 1. P. 95–101. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0282\(199607\)39:1<95::aid-bip10>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0282(199607)39:1<95::aid-bip10>3.0.co;2-b)
 41. Berlec A., Jevnikar Z., Majhenic A.C., Rogelj I., Strukelj B. Expression of the sweet-tasting plant protein brazzein in *Escherichia coli* and *Lactococcus lactis*: a path toward sweet lactic acid bacteria // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2006. Vol. 73, N 1. P. 158–165. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0438-y>
 42. Berlec A., Tompa G., Slapar N., Fonović U.P., Rogelj I., Strukelj B. Optimization of fermentation conditions for the expression of sweet-tasting protein brazzein in *Lactococcus lactis* // *Lett. Appl. Microbiol.* 2008. Vol. 46, N 2. P. 227–231. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02297.x>
 43. Jafarian V., Bagheri K., Zarei J., Karami S., Ghanavati P. Improved expression of recombinant sweet-tasting brazzein using codon optimization and host change as new strategies // *Food Biotechnol.* 2020. Vol. 34, N 1. P. 62–76. DOI: <https://doi.org/10.1080/08905436.2019.1711113>
 44. Lamphear B.J., Barker D.K., Brooks C.A., Delaney D.E., Lane J.R., Beifuss K. et al. Expression of the sweet protein brazzein in maize for production of a new commercial sweetener // *Plant Biotechnol. J.* 2005. Vol. 3, N 1. P. 103–114. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-7652.2004.00105.x>
 45. Lee Y.R., Akter S., Lee I.H., Jung Y.J., Park S.Y., Cho Y.-G. et al. Stable expression of brazzein protein, a new type of alternative sweetener in transgenic rice // *J. Plant Biotechnol.* 2018. Vol. 45, N 1. P. 63–70. DOI: <https://doi.org/10.5010/JPB.2018.45.1.063>
 46. Jung Y.J., Kang K.K. Stable expression and characterization of brazzein, thaumatin and miraculin genes related to sweet protein in trans-

- genic lettuce // *J. Plant Biotechnol.* 2018. Vol. 45, N 3. P. 257–265. DOI: <https://doi.org/10.5010/JPB.2018.45.3.257>
47. Choi H.E., Lee J.I., Jo S.Y., Chae Y.C., Lee J.H., Sun H.J. et al. Functional expression of the sweet-tasting protein brazzein in transgenic tobacco // *Food Sci. Technol.* 2022. Vol. 42. Article ID e40521. DOI: <https://doi.org/10.1590/fst.40521>
 48. Han J.E., Lee H., Ho T.-T., Park S.-Y. Brazzein protein production in transgenic carrot cells using air-lift bioreactor culture // *Plant Biotechnol. Rep.* 2022. Vol. 16, N 2. P. 161–171. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11816-022-00743-3>
 49. Han J.-E., Park Y.-J., Lee H., Jeong Y.-J., Park S.-Y. Increased brazzein expression by abiotic stress and bioreactor culture system for the production of sweet protein, brazzein // *Plant Biotechnol. Rep.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 459–466. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11816-020-00625-6>
 50. Yan S., Song H., Pang D., Zou Q., Li L., Yan Q. et al. Expression of plant sweet protein brazzein in the milk of transgenic mice // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 10. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076769>
 51. Neiers F., Naumer C., Krohn M., Briand L. The recent development of a sweet-tasting brazzein and its potential industrial applications // *Sweeteners. Reference Series in Phytochemistry / eds J.M. Merillon, K. Ramawat. Cham : Springer, 2016. P. 1–20. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-26478-3_2-1 ISBN978-3-319-26478-3.*
 52. Poirier N., Roudnitzky N., Brockhoff A., Belloir C., Maisson M., Thomas-Danguin T. et al. Efficient production and characterization of the sweet-tasting brazzein secreted by the yeast *Pichia pastoris* // *J. Agric. Food Chem.* 2012. Vol. 60, N 39. P. 9807–9814. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf301600m>
 53. Jo H.J., Noh J.S., Kong K.H. Efficient secretory expression of the sweet-tasting protein brazzein in the yeast *Kluyveromyces lactis* // *Protein Expr. Purif.* 2013. Vol. 90, N 2. P. 84–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2013.05.001>
 54. Yun C.R., Kong J.N., Chung J.H., Kim M.C., Kong K.H. Improved secretory production of the sweet-tasting protein, brazzein, in *Kluyveromyces lactis* // *J. Agric. Food Chem.* 2016. Vol. 64, N 32. P. 6312–6316. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02446>
 55. Kazemi-Nasab A., Shahpiri A. Expression of brazzein, a small sweet-tasting protein in *Saccharomyces cerevisiae*: an introduction for production of sweet yeasts // *Protein Pept. Lett.* 2020. Vol. 27, N 10. P. 945–952. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929866527666200331134431>
 56. Казловский И.С., Бельская И.В., Зинченко А.И. Биосинтез браzzeина в бактериальной системе бесклеточного синтеза белка // Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2020. Т. 64, № 1. С. 71–77. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-1-71-77>
 57. Assadi-Porter F.M., Patry S., Markley J.L. Efficient and rapid protein expression and purification of small high disulfide containing sweet protein brazzein in *E. coli* // *Protein Expr. Purif.* 2008. Vol. 58, N 2. P. 263–268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2007.11.009>
 58. Hung C.Y., Cheng L.H., Yeh C.M. Functional expression of recombinant sweet-tasting protein brazzein by *Escherichia coli* and *Bacillus licheniformis* // *Food Biotechnol.* 2019. Vol. 33, N 3. P. 251–271. DOI: <https://doi.org/10.1080/08905436.2019.1618323>
 59. Park S.W., Kang B.H., Lee H.M., Lee S.J., Kim H.S., Choi H.W. et al. Efficient brazzein production in yeast (*Kluyveromyces lactis*) using a chemically defined medium // *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2021. Vol. 44, N 4. P. 913–925. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00449-020-02499-y>
 60. Lee H.M., Park S.W., Lee S.J., Kong K.H. Optimized production and quantification of the tryptophan-deficient sweet-tasting protein brazzein in *Kluyveromyces lactis* // *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2019. Vol. 49, N 8. P. 790–799. DOI: <https://doi.org/10.1080/10826068.2019.1621892>

References

1. Beauchamp G.K. Why do we like sweet taste: a bitter tale? *Physiol. Behav.* 2016; 164: 432–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2016.05.007>
2. Beauchamp G.K., Mennella J.A. Flavor perception in human infants: development and functional significance. *Digestion.* 2011; 83 (suppl 1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1159/000323397>
3. Kendig M.D. Cognitive and behavioural effects of sugar consumption in rodents. A review. *Appetite.* 2014; 80: 41–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.04.028>
4. Han P., Bagenna B., Fu M. The sweet taste signalling pathways in the oral cavity and the gastrointestinal tract affect human appetite and food intake: a review. *Int J Food Sci Nutr.* 2019; 70 (2): 125–35. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1492522>
5. Gutierrez R., Fonseca E., Simon S.A. The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77 (18): 3469–502. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03458-2>
6. Stanhope K.L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016; 53 (1): 52–67. DOI: <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1084990>
7. Kholmatova K., Krettek A., Leon D.A., Maljutina S., Cook S., Hopstock L.A., et al. Obesity prevalence and associated socio-demographic characteristics and health behaviors in Russia and Norway. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (15): 9428. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19159428>
8. Jacques A., Chaaya N., Beecher K., Ali S.A., Belmer A., Bartlett S. The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 103: 178–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.021>
9. Yan R.R., Chan C.B., Louie J.C.Y. Current WHO recommendation to reduce free sugar intake from all sources to below 10% of daily energy intake for supporting overall health is not well supported by available evidence. *Am J Clin Nutr.* 2022; 116 (1): 15–39. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac084>
10. Joveini H., Sharifi N., Meymary B.K., Mehri A., Shahrabadi R., Rahmanian V., et al. The effect of empowerment program to reduce sugar consumption based on the multi-theory model on body mass index and abdominal obesity in Iranian women. *BMC Womens Health.* 2023; 23 (1): 207. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02361-9>
11. Warshaw H., Edelman S.V. Practical strategies to help reduce added sugars consumption to support glycemic and weight management goals. *Clin Diabetes.* 2021; 39 (1): 45–56. DOI: <https://doi.org/10.2337/cd20-0034>
12. Temussi P.A. Sweet, bitter and umami receptors: a complex relationship. *Trends Biochem Sci.* 2009; 34 (6): 296–302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.02.005>
13. Jiang P., Cui M., Zhao B., Snyder L.A., Benard L.M., Osman R., et al. Identification of the cyclamate interaction site within the transmembrane domain of the human sweet taste receptor subunit T1R3. *J Biol Chem.* 2005; 280 (40): 34 296–305. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505255200>
14. Assadi-Porter F.M., Maillet E.L., Radek J.T., Quijada J., Markley J.L., Max M. Key amino acid residues involved in multi-point binding interactions between brazzein, a sweet protein, and the T1R2-T1R3 human sweet receptor. *J Mol Biol.* 2010; 398 (4): 584–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.03.017>
15. Nango E., Akiyama S., Maki-Yonekura S., Ashikawa Y., Kusakabe Y., Krayukhina E., et al. Taste substance binding elicits conformational change of taste receptor T1R heterodimer extracellular domains. *Sci Rep.* 2016; 6 (1): 25745. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep25745>
16. Ahmad R., Dalziel J.E. G protein-coupled receptors in taste physiology and pharmacology. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 587664. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587664>
17. Dutta Banik D., Martin L.E., Freichel M., Torregrossa A.M., Medler K.F. TRPM4 and TRPM5 are both required for normal signaling in taste receptor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115 (4): E772–81. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1718802115>
18. Jeong J.-Y., Cha Y.K., Ahn S.R., Shin J., Choi Y., Park T.H., et al. Ultrasensitive bioelectronic tongue based on the Venus Flytrap Domain of a human sweet taste receptor. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022; 14 (2): 2478–87. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c17349>
19. Mahmood A.A.R., Al-Juboori S.B. A review: saccharin discovery, synthesis, and applications. *Ibn AL-Haitham J Pure Appl Sci.* 2020; 33 (2): 43–61. DOI: <https://doi.org/10.30526/33.2.2442>
20. Yusuf E.H. An overview of biotransformation for the sustainability of sweet-tasting proteins as natural sugar replacers. *Chem Proc.* 2022; 8 (1): 85. DOI: <https://doi.org/10.3390/ecsoc-25-11640>
21. Delfi M., Emendato A., Temussi P.A., Picone D. Striking dependence of protein sweetness on water quality: the role of the ionic strength. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 705102. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.705102>
22. Kim H., Kang J., Hong S., Jo S., Noh H., Kang B.H., et al. 3M-brazzein as a natural sugar substitute attenuates obesity, metabolic disorder, and inflammation. *J Agric Food Chem.* 2020; 68 (7): 2183–2192. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00317>
23. Bilal M., Ji L., Xu S., Zhang Y., Iqbal H.M.N., Cheng H. Bioprospecting and biotechnological insights into sweet-tasting proteins by microbial hosts – a review. *Bioengineered.* 2022; 13 (4): 9815–28. DOI: <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2061147>
24. Nagata K., Hongo N., Kameda Y., Yamamura A., Sasaki H., Lee W.C., et al. The structure of brazzein, a sweet-tasting protein from the wild African plant *Pentadiplandra brazzeana*. *Acta Cryst.* 2013; 69 (4): 642–7. DOI: <https://doi.org/10.1107/S0907444913001005>
25. Kohmura M., Ota M., Izawa H., Ming D., Hellekant G., Ariyoshi Y. Assignment of the disulfide bonds in the sweet protein brazzein.

- Biopolymers. 1996; 38 (4): 553–6. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0282\(199604\)38:4%3C553::AID-BIP10%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0282(199604)38:4%3C553::AID-BIP10%3E3.0.CO;2-B)
26. Lynch B., Wang T., Tafazolli S., Ryder J. Safety evaluation of obli fruit sweet protein (brazzein) derived from *Komagataella phaffii*, intended for use as a sweetener in food and beverages. *Toxicol Res Appl*. 2023; 7: 1–21. DOI: <https://doi.org/10.1177/23978473231151258>
 27. Assadi-Porter F.M., Aceti D.J., Cheng H., Markley J.L. Efficient production of recombinant brazzein, a small, heat-stable, sweet-tasting protein of plant origin. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 376 (2): 252–8. DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1725>
 28. Singarapu K.K., Tonelli M., Markley J.L., Assadi-Porter F.M. Structure-function relationships of brazzein variants with altered interactions with the human sweet taste receptor. *Protein Sci*. 2016; 25 (3): 711–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.2870>
 29. Assadi-Porter F.M., Aceti D.J., Markley J.L. Sweetness determinant sites of brazzein, a small, heat-stable, sweet-tasting protein. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 376 (2): 259–65. DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.1726>
 30. Zhao X., Wang C., Zheng Y., Liu B. New insight into the structure-activity relationship of sweet-tasting proteins: protein sector and its role for sweet properties. *Front Nutr*. 2021; 8: 691368. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.691368>
 31. Poursalim M., Shasaltaneh M.D., Jafarian V., Salehabadi H. The novel anti-cancer feature of brazzein through activating of hTLR5 by integration of biological evaluation: molecular docking and molecular dynamics simulation. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 21979. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26487-2>
 32. Lee J.W., Cha J.E., Jo H.J., Kong K.H. Multiple mutations of the critical amino acid residues for the sweetness of the sweet-tasting protein, brazzein. *Food Chem*. 2013; 138 (2–3): 1370–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.10.140>
 33. Jin Z., Danilova V., Assadi-Porter F.M., Markley J.L., Hellekant G. Monkey electrophysiological and human psychophysical responses to mutants of the sweet protein brazzein: delineating brazzein sweetness. *Chem Senses*. 2003; 28 (6): 491–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/28.6.491>
 34. Jafari S.S., Jafarian V., Khalifeh K., Ghanavati P., Shirdel S.A. The effect of charge alteration and flexibility on the function and structural stability of sweet-tasting brazzein. *RSC Advances*. 2016; 6 (64): 59834–41. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ra12626j>
 35. Yoon S.Y., Kong J.N., Jo D.H., Kong K.H. Residue mutations in the sweetness loops for the sweet-tasting protein brazzein. *Food Chem*. 2011; 129 (4): 1327–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.06.054>
 36. Ghanavati P., Khalifeh K., Jafarian V. Structural features and activity of brazzein and its mutants upon substitution of a surfaced exposed alanine. *Biochimie*. 2016; 131: 20–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.09.006>
 37. Walters D.E., Cragin T., Jin Z., Rumbley J.N., Hellekant G. Design and evaluation of new analogs of the sweet protein brazzein. *Chem Senses*. 2009; 34 (8): 679–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp048>
 38. Lim J.K., Jang J.C., Kong J.N., Kim M.C., Kong K.H. Importance of Glu53 in the C-terminal region of brazzein, a sweet-tasting protein. *J Sci Food Agric*. 2016; 96 (9): 3202–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.7501>
 39. Lu R., Li X., Hu J., Zhang Y., Wang Y., Jin L. Expression of a triple mutational des-pGlu brazzein in transgenic mouse milk. *FEBS Open Bio*. 2022; 12 (7): 1336–43. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13411>
 40. Ota M., Kohmura M., Ariyoshit Y. Synthesis and characterization of the sweet protein brazzein. *Biopolymers*. 1996; 39 (1): 95–101. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0282\(199607\)39:1<95::aid-bip10>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0282(199607)39:1<95::aid-bip10>3.0.co;2-b)
 41. Berlec A., Jevnikar Z., Majhenic A.C., Rogelj I., Strukelj B. Expression of the sweet-tasting plant protein brazzein in *Escherichia coli* and *Lactococcus lactis*: a path toward sweet lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006; 73 (1): 158–65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0438-y>
 42. Berlec A., Tompa G., Slapar N., Fonović U.P., Rogelj I., Strukelj B. Optimization of fermentation conditions for the expression of sweet-tasting protein brazzein in *Lactococcus lactis*. *Lett Appl Microbiol*. 2008; 46 (2): 227–31. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02297.x>
 43. Jafarian V., Bagheri K., Zarei J., Karami S., Ghanavati P. Improved expression of recombinant sweet-tasting brazzein using codon optimization and host change as new strategies. *Food Biotechnol*. 2020; 34 (1): 62–76. DOI: <https://doi.org/10.1080/08905436.2019.1711113>
 44. Lamphear B.J., Barker D.K., Brooks C.A., Delaney D.E., Lane J.R., Beifuss K., et al. Expression of the sweet protein brazzein in maize for production of a new commercial sweetener. *Plant Biotechnol J*. 2005; 3 (1): 103–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-7652.2004.00105.x>
 45. Lee Y.R., Akter S., Lee I.H., Jung Y.J., Park S.Y., Cho Y.-G., et al. Stable expression of brazzein protein, a new type of alternative sweetener in transgenic rice. *J Plant Biotechnol*. 2018; 45 (1): 63–70. DOI: <https://doi.org/10.5010/JPB.2018.45.1.063>
 46. Jung Y.J., Kang K.K. Stable expression and characterization of brazzein, thaumatin and miraculin genes related to sweet protein in transgenic lettuce. *J Plant Biotechnol*. 2018; 45 (3): 257–65. DOI: <https://doi.org/10.5010/JPB.2018.45.3.257>
 47. Choi H.E., Lee J.I., Jo S.Y., Chae Y.C., Lee J.H., Sun H.J., et al. Functional expression of the sweet-tasting protein brazzein in transgenic tobacco. *Food Sci Technol*. 2022; 42: e40521. DOI: <https://doi.org/10.1590/fst.40521>
 48. Han J.E., Lee H., Ho T.-T., Park S.-Y. Brazzein protein production in transgenic carrot cells using air-lift bioreactor culture. *Plant Biotechnol Rep*. 2022; 16 (2): 161–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11816-022-00743-3>
 49. Han J.-E., Park Y.-J., Lee H., Jeong Y.-J., Park S.-Y. Increased brazzein expression by abiotic stress and bioreactor culture system for the production of sweet protein, brazzein. *Plant Biotechnol Rep*. 2020; 14 (4): 459–66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11816-020-00625-6>
 50. Yan S., Song H., Pang D., Zou Q., Li L., Yan Q., et al. Expression of plant sweet protein brazzein in the milk of transgenic mice. *PLoS One*. 2013; 8 (10): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076769>
 51. Neiers F., Naumer C., Krohn M., Briand L. The recent development of a sweet-tasting brazzein and its potential industrial applications. In: J.M. Merillon, K. Ramawat (eds). *Sweeteners. Reference Series in Phytochemistry*. Cham: Springer, 2016: 1–20. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-26478-3_2-1 ISBN 978-3-319-26478-3.
 52. Poirier N., Roudnitzky N., Brockhoff A., Belloir C., Maison M., Thomas-Danguin T., et al. Efficient production and characterization of the sweet-tasting brazzein secreted by the yeast *Pichia pastoris*. *J Agric Food Chem*. 2012; 60 (39): 9807–14. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf301600m>
 53. Jo H.J., Noh J.S., Kong K.H. Efficient secretory expression of the sweet-tasting protein brazzein in the yeast *Kluyveromyces lactis*. *Protein Expr Purif*. 2013; 90 (2): 84–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2013.05.001>
 54. Yun C.R., Kong J.N., Chung J.H., Kim M.C., Kong K.H. Improved secretory production of the sweet-tasting protein, brazzein, in *Kluyveromyces lactis*. *J Agric Food Chem*. 2016; 64 (32): 6312–6. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02446>
 55. Kazemi-Nasab A., Shahpiri A. Expression of brazzein, a small sweet-tasting protein in *Saccharomyces cerevisiae*: an introduction for production of sweet yeasts. *Protein Pept Lett*. 2020; 27 (10): 945–52. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929866527666200331134431>
 56. Kazlovsky I.S., Bel'skaya I.V., Zinchenko A.I. Biosynthesis of brazzein using the bacterial cell-free protein synthesis system. *Doklady natsional'noy akademii nauk Belarusi [Reports of the National Academy of Sciences of Belarus]*. 2020; 64 (1): 71–7. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-1-71-77> (in Russian)
 57. Assadi-Porter F.M., Patry S., Markley J.L. Efficient and rapid protein expression and purification of small high disulfide containing sweet protein brazzein in *E. coli*. *Protein Expr Purif*. 2008; 58 (2): 263–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2007.11.009>
 58. Hung C.Y., Cheng L.H., Yeh C.M. Functional expression of recombinant sweet-tasting protein brazzein by *Escherichia coli* and *Bacillus licheniformis*. *Food Biotechnol*. 2019; 33 (3): 251–71. DOI: <https://doi.org/10.1080/08905436.2019.1618323>
 59. Park S.W., Kang B.H., Lee H.M., Lee S.J., Kim H.S., Choi H.W., et al. Efficient brazzein production in yeast (*Kluyveromyces lactis*) using a chemically defined medium. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2021; 44 (4): 913–25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00449-020-02499-y>
 60. Lee H.M., Park S.W., Lee S.J., Kong K.H. Optimized production and quantification of the tryptophan-deficient sweet-tasting protein brazzein in *Kluyveromyces lactis*. *Prep Biochem Biotechnol*. 2019; 49 (8): 790–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/10826068.2019.1621892>

Для корреспонденции

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-30
E-mail: kodentsova@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

Коденцова В.М., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Гусева Г.В., Зотов В.А., Леоненко С.Н., Жилинская Н.В.

Влияние обогащения рациона крыс β -глюканами овса на усвоение витаминов группы В, минеральных веществ и липидный обмен

Influence of the rat diet enrichment with oat β -gucans on the assimilation of B group vitamins, mineral elements and lipid metabolism

Kodentsova V.M., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Guseva G.V., Zotov V.A., Leonenko S.N., Zhilinskaya N.V.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Российская Федерация

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

Несмотря на широкое применение β -глюканов овса в составе пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище, данных об их влиянии на обмен витаминов и минеральных веществ недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние включения в рацион овсяных отрубей с высоким содержанием β -глюканов (β -глюкан) на усвоение микронутриентов и показатели липидного обмена у дефицитных по витаминам D, группы В и микроэлементам (железо, медь, цинк) растущих крыс.

Финансирование. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (FGMF-2022-0002).

Конфликт интересов. Вржесинская О.А. является научным редактором и ответственным секретарем редакции журнала, остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Коденцова В.М., Жилинская Н.В.; сбор и обработка материала – Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Гусева Г.В., Леоненко С.Н., Зотов В.А.; статистическая обработка – Кошелева О.В.; написание текста – Коденцова В.М.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Благодарность. Авторы выражают благодарность кандидату технических наук, сотруднику ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Фроловой Ю.В. за определение содержания β -глюкана.

Для цитирования: Коденцова В.М., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Гусева Г.В., Зотов В.А., Леоненко С.Н., Жилинская Н.В. Влияние обогащения рациона крыс β -глюканами овса на усвоение витаминов группы В, минеральных веществ и липидный обмен // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 72–79. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-72-79>

Статья поступила в редакцию 31.10.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. The research was carried out using subsidies for the implementation of a state task (FGMF-2022-0002).

Conflict of interest. Vrzhesinskaya O.A. is a scientific editor and executive secretary of the journal's editorial board; the other authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Kodentsova V.M., Zhilinskaya N.V., data collection and processing – Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Guseva G.V., Leonenko S.N., Zotov V.A., statistical processing – O.V. Kosheleva, text writing – V.M. Kodentsova, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Kodentsova V.M., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Guseva G.V., Zotov V.A., Leonenko S.N., Zhilinskaya N.V. Influence of the rat diet enrichment with oat β -gucans on the assimilation of B group vitamins, mineral elements and lipid metabolism. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 72–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-72-79> (in Russian)

Received 31.10.2023. **Accepted** 19.01.2024.

Материал и методы. После развития дефицита микронутриентов (в течение 23 сут) для оценки влияния овсяных отрубей (5%) с высоким содержанием β -глюканов на коррекцию микронутриентного статуса растущих крыс-самцов Вистар с исходной массой тела $70,7 \pm 0,7$ г в полусинтетический рацион, дефицитный по витаминам D, группы B, железу, меди и цинку, в течение 7 сут вводили недостающие микронутриенты либо на фоне обогащения рациона β -глюканом (1,47%), либо без его добавления. Показатели микронутриентной обеспеченности (концентрация в сыворотке крови рибофлавина, экскреция с мочой, собранной за 18 ч перед окончанием эксперимента, тиамина, рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты, измеренные флуориметрически; концентрация в сыворотке крови и экскреция с мочой кальция, магния, железа, цинка, меди, фосфора, полученные атомно-абсорбционным методом или по стандартным методикам на биохимическом анализаторе) и биохимические показатели сыворотки крови сравнивали с параметрами крыс, адекватно обеспеченных всеми микронутриентами в течение всего эксперимента.

Результаты. Восполнение недостающих микронутриентов в рационе крыс с дефицитом витаминов D, группы B, железа, меди и цинка в течение 7 сут приводило к устранению дефицита витаминов B₁, B₂ и B₆ вне зависимости от наличия в рационе β -глюканов. При этом на фоне наличия в корме β -глюканов наблюдалось увеличение усвоения железа, о чем свидетельствовало повышение уровня микроэлемента в сыворотке крови в 1,73 раза ($p < 0,05$) и тенденция к уменьшению его экскреции с мочой в 1,60 раза ($p < 0,10$) по сравнению с показателями животных контрольной группы. Добавление в корм овсяных отрубей с β -глюканами не привело к снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов у крыс всех 3 групп не имел статистически значимых различий.

Заключение. Наличие в составе рациона β -глюканов практически не отразилось на усвоении витаминов группы B, но улучшило усвоение железа.

Ключевые слова: сочетанная недостаточность микронутриентов; витамины группы B; β -глюкан овса; коррекция; железо; крысы

Despite the widespread use of oat β -glucans as ingredient of foods and dietary supplements, there is insufficient data on their effect on the metabolism of vitamins and minerals.

The purpose of the study was to evaluate the effect of including oat bran with a high content of β -glucans (β -glucan) in the diet on the absorption of micronutrients and lipid metabolism in growing rats deficient in vitamins D, group B and trace elements (iron, copper, zinc).

Material and methods. After the development of micronutrient deficiency (for 23 days), in order to assess the effect of oat bran (5%) with a high content of β -glucans on the correction of the micronutrient status of growing male Wistar rats (with initial body weight of 70.7 ± 0.7 g), the missing micronutrients were introduced in the semi-synthetic diet deficient in vitamins D, group B, iron, copper and zinc within 7 days either along with β -glucan (1.47%) or without its addition. Indicators of micronutrient sufficiency (riboflavin serum concentration, daily urinary excretion of thiamine, riboflavin and 4-pyridoxic acid, measured by fluorometric methods; serum concentration and urinary excretion of calcium, magnesium, iron, zinc, copper, phosphorus, measured by the atomic absorption method or using standard methods on a biochemical analyzer) and the biochemical parameters of blood serum were compared with the parameters of rats adequately provided with all micronutrients throughout the experiment.

Results. Replenishment of missing micronutrients in the diet of rats with deficiency in vitamins D and group B, iron, copper and zinc for 7 days led to the elimination of deficiency of vitamins B₁, B₂ and B₆, regardless of the presence of β -glucans in the diet. At the same time, against the background of the presence of β -glucans in the feed, an increase in the absorption of iron was observed, as evidenced by an increase by 1.73 times in iron blood plasma level ($p < 0.05$) and a tendency towards its urinary excretion decrease by 1.60 fold ($p < 0.10$) compared to animals from the control group. Adding oat bran with β -glucans to the feed did not lead to a decrease in blood plasma level of total cholesterol and low-density lipoproteins cholesterol. The levels of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides in rats of all three groups did not have statistically significant differences.

Conclusion. The presence of β -glucans in the diet had virtually no effect on the absorption of B vitamins and improved the absorption of iron.

Keywords: combined micronutrient deficiency; B vitamins; oat β -glucan; correction, iron; rats

В пищевой промышленности β-глюканы, представляющие собой группу биологически активных природных полимеров β-глюкозы, используются при изготовлении пищевых продуктов в качестве технологических добавок (загустителей, стабилизаторов и заменителей жира), а при производстве специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище (БАД) – в качестве функциональных ингредиентов [1]. Регулярное включение в рацион зерновых β-глюканов оказывает многогранные положительные эффекты на здоровье человека. За счет увеличения общего времени, необходимого для прохождения β-глюканов по желудочно-кишечному тракту, они увеличивают чувство сытости [2]. Обычно полисахариды (пектины, инулин, β-глюканы, арабиносиланы, олигосахариды и гуаровая камедь) устойчивы к эндогенным пищеварительным ферментам в тонкой кишке человека, но ферментируются бактериями в толстой кишке с образованием короткоцепочечных жирных кислот, являясь основным источником энергии для микробиома и способствуя повышению его видового разнообразия, обладают пребиотическим действием, поддерживая популяцию пробиотических микроорганизмов, ингибируя рост патогенных [3].

Ферментация пребиотиков приводит к снижению pH в толстой кишке, что повышает биодоступность некоторых минеральных элементов [4–6]. Образующаяся в ходе ферментации пребиотиков п-гидроксифенилмолочная кислота восстанавливает Fe(III) до Fe(II), что повышает абсорбцию Fe(II) энтероцитами при участии транспортера двухвалентных металлов DMT1 [7].

Повышение кислотности в толстой кишке предотвращает образование комплексов кальция с отрицательно заряженными метаболитами – фитатами и оксалатами. Высвобождение кальция из хелатов повышает доступность этого элемента для всасывания и последующей минерализации костей [8]. Помимо этого, фитазы бактерий высвобождают кальций, магний, железо и фосфор из фитатов, превращая их в биодоступные формы [9]. Показано, что пребиотическая смесь галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов увеличивает всасывание кальция в толстой кишке и его ретенцию в костях [10, 11]. Совместное добавление в корм крысам обоего пола аравийской камеди и витаминов приводило к повышению концентрации кальция, магния, фосфора и цинка в бедренной кости, не оказывая влияния на экскрецию с мочой [2, 12]. Биодоступность железа увеличивается под действием инулина. На фоне добавления в корм инулина (5%) восполнение в рационе недостающих витаминов после вызванного у крыс дефицита витаминов D и группы B замедляло восстановление нормальной обеспеченности витаминами B₁ и B₆ (по экскреции с мочой), B₂ (по содержанию в мозге), но сопровождалось повышением на 40% концентрации железа в печени по сравнению с животными контрольной группы, получавшими полноценный по содержанию витаминов рацион без инулина [13, 14].

β-Глюканы оказывают гипохолестеринемическое действие, снижая в крови уровень общего холестерина

(ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), гипогликемическое действие (уменьшение постпрандиального уровня глюкозы в крови и секреции инсулина, снижение перевариваемости крахмала), а также антиоксидантный эффект (уменьшение количества активных радикалов кислорода) [15].

Условием эффективности пищевых волокон является способность образовывать гель [16]. Но физиологические эффекты β-глюканов зависят не только от полученной человеком дозы пищевого волокна [15]. Молекулярная масса нативного β-глюкана составляет 2000–2200 кДа. К низкомолекулярным относятся β-глюканы с молекулярной массой до 500 кДа, полимеры с массой 1000 кДа – к высокомолекулярным [17]. β-Глюканы с более высокой молекулярной массой, обладающие хорошей растворимостью и способностью образовывать вязкие растворы, проявляют большую эффективность по снижению в крови уровня холестерина [16–18] и глюкозы [19]. По данным метарегрессионного анализа у здоровых лиц минимальная доза добавленных в пищу β-глюканов, обеспечивающая снижение площади под кривой концентрации глюкозы в плазме крови в течение 120 мин, составляет для высокомолекулярных β-глюканов 0,2 г на 30 г доступных углеводов, для β-глюканов со средней массой – 2,2 г, а для низкомолекулярных – 3,2 г [20].

Химически чистые β-глюканы овса с высокой молекулярной массой (2180 кДа) оказались более эффективными для снижения перекисного окисления в селезенке крыс с экспериментально индуцированным энтеритом по сравнению с низкомолекулярными β-глюканами (69,7 кДа) [21]. Сравнение приема в течение 30 сут пациентами с гистологически диагностированным хроническим гастритом по 3 г химически чистых препаратов β-глюканов овса с различной молекулярной массой показало, что эффект β-глюканов овса с высокой молекулярной массой (2180 кДа) был более выраженным; их прием приводил к уменьшению повреждения слизистой оболочки желудка, а также увеличению содержания уксусной, пропионовой и гидроксимасляной кислот в кале [22].

Использование в исследованиях β-глюканов с разными физико-химическими свойствами приводит к получению противоречивых результатов. Таким образом, несмотря на широкое применение β-глюканов овса, остается много нерешенных вопросов, а данных о их влиянии на обмен витаминов и минеральных веществ недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние включения в рацион овсяных отрубей с высоким содержанием β-глюканов на усвоение микронутриентов и показатели липидного обмена у дефицитных по витаминам D, группы B и минеральным веществам (железо, медь, цинк) растущих крыс.

Материал и методы

Экспериментальные животные – отъемыши крыс (самцы) стока Вистар были получены из питомника

лабораторных животных Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования на животных выполняли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Протокол исследования был утвержден комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

В качестве источника β -глюканов использовали овсяные отруби («OatWell® 26XP» производства DSM Nutritional Products Ltd., Швейцария) с содержанием β -глюканов 26,5–29,5% (свидетельство о госрегистрации № RU.77.99.13.003.E.006380.12.16). Фактически определенное официально принятым ферментным методом (AACC Method 32-23.01, AOAC Method 995.16, EBC Methods 3.10.1, 4.16.1 and 8.13.1, ICC Standard Method No. 166, Codex Type II Method) с использованием набора реактивов «Megazyme K-BGLU: β -glucan Assay Kit Mixed Linkage» (NEOGEN, США) содержание β -глюканов составило $29,4 \pm 3\%$.

В течение 5 сут перед началом эксперимента все животные ($n=23$) проходили карантин и получали полноценный полусинтетический рацион, содержащий казеин (20%), кукурузный крахмал (63%), масло подсолнечное рафинированное дезодорированное (4,5%), лярд (4,5%), 3,5% стандартной смеси солей, 2% микрокристаллической целлюлозы, 1% сухой смеси витаминов, 0,30% L-цистеина, 0,25% холина битартрата и 0,95% сахаразы [23]. Затем крыс по массе тела рандомизировали на 3 группы.

Животные контрольной группы ($n=7$) с исходной массой тела $68,5 \pm 2,6$ г продолжили получать до конца эксперимента стандартный полноценный по содержанию витаминов и минеральных веществ рацион. У крыс с исходной массой тела $70,7 \pm 0,7$ г, составивших экспериментальные группы, дефицит витаминов D, группы B и микроэлементов (железо, медь, цинк) вызывали в течение 23 сут уменьшением содержания в 5 раз в витаминной смеси корма витамина D и всех витаминов группы B и в 2 раза в минеральной смеси железа, меди и цинка. Продолжительность создания экспериментальной модели выраженного дефицита микронутриентов была обоснована нами в предыдущих исследованиях [23].

Восстановление микронутриентной обеспеченности проводили в течение 7 дней, переводя их на стандартный полноценный по содержанию витаминов и минеральных веществ рацион, тем самым восполняя все недостающие микронутриенты («+D+B+Me», $n=8$), или восстанавливая все недостающие микронутриенты, но на фоне замены в полноценном рационе 5% крахмала на овсяные отруби с содержанием β -глюканов 29,4% («+D+B+Me+ β -глюкан», $n=8$). Средняя поедаемость корма в контрольной и опытных группах в период восполнения недостатка микронутриентов в корме не различалась ($p=0,529$) и составила $18,1 \pm 0,6$ и $17,5 \pm 0,8$ г/сут соответственно.

Группа животных, содержащихся до конца эксперимента на дефицитном по содержанию микронутриентов

рационе, отсутствовала, так как не могла служить полноценным «отрицательным» контролем из-за усиливающегося дефицита в течение 7 сут – периода восполнения недостатка витаминов и минеральных веществ.

Для сбора мочи за 18 ч до окончания эксперимента крыс помещали в метаболические клетки, лишая пищи и предоставляя воду без ограничения. Предварительно анестезированных эфиром крыс выводили из эксперимента декапитацией.

Концентрацию витаминов группы B в сыворотке крови и моче определяли флуориметрическими методами [24]. Биохимические показатели сыворотки крови, включая концентрацию железа и макроэлементов, и мочи определяли на биохимическом анализаторе «KoneLab 200i» (Thermo Scientific, Финляндия) по стандартным методикам, экскрецию микроэлементов с мочой – атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре «DUO AA» (Agilent Technologies, США).

Экспериментальные данные обрабатывали с помощью IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Для выявления статистической значимости различий непрерывных величин использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни для независимых переменных и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Различия между анализируемыми показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Было проведено определение показателей обеспеченности организма крыс витаминами B_1 и B_2 по концентрации в сыворотке крови рибофлавина, экскреции с мочой тиамин, рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты (метаболит витамина B_6); показателей обеспеченности минеральными веществами по концентрации в сыворотке крови и экскреции с мочой кальция, магния, железа, цинка, меди и фосфора, а также были измерены биохимические показатели сыворотки крови: концентрация ОХС, ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и глюкозы.

Для выявления влияния овсяных отрубей с высоким содержанием β -глюканов на эффективность коррекции дефицита микронутриентов все измеренные показатели были выражены в процентах от соответствующих величин у животных контрольной группы, не испытывавших недостаток витаминов и минеральных веществ и получавших полноценный по содержанию микронутриентов рацион в течение всего эксперимента. На рис. 1 и 2 представлены только те данные, которые в конце эксперимента имели статистически значимые отличия от показателей крыс контрольной группы.

Восполнение в течение 7 сут количества недостающих витаминов, как в отсутствие овсяных отрубей с высоким содержанием β -глюканов, так и в их присутствии в рационе полностью восстановило экскрецию рибофлавина, тиамин и 4-пиридоксидовой кислоты с мочой до уровня контрольной группы (данные не приведены).

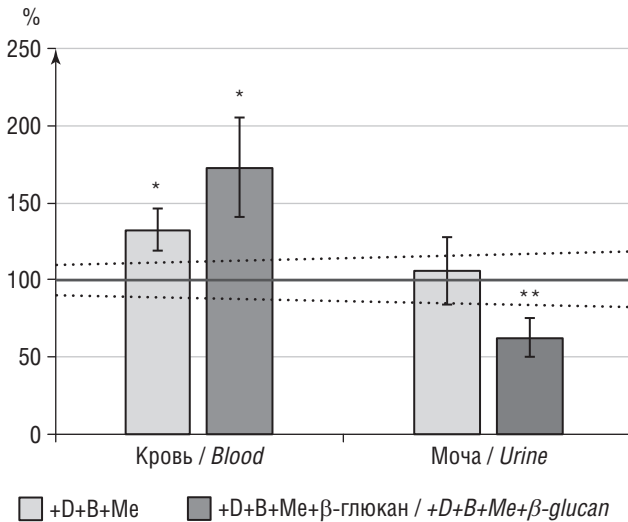


Рис. 1. Концентрация железа в сыворотке крови и его экскреция с мочой, выраженные в % относительно соответствующих величин у крыс из контрольной группы

Здесь и на рис. 2 за 100% приняты параметры крови или мочи крыс контрольной группы (горизонтальная линия), пунктирные линии отражают разброс значений. * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя контрольной группы; ** – отличие ($p < 0,10$) от показателя контрольной группы.

Fig. 1. Iron level in blood serum and its urinary excretion, expressed as % relative to the corresponding values in control rats

Here and in Fig. 2, the parameters of blood or urine of rats of the control group (horizontal line) are taken as 100%; the dotted lines reflect the spread of values. * – statistically significant difference ($p < 0,05$) from the control group; ** – difference ($p < 0,10$) from the control group.

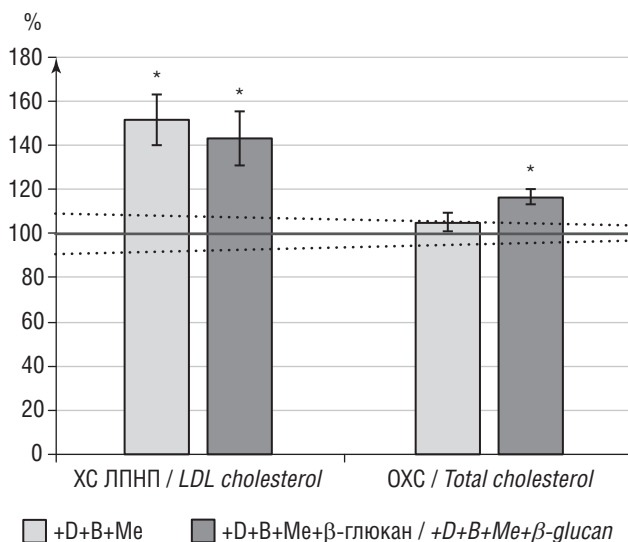


Рис. 2. Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), выраженное в % относительно соответствующих величин у крыс из контрольной группы

Fig. 2. The level of total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol in the blood serum, expressed as % relative to the corresponding values in control rats

Концентрация рибофлавина в сыворотке крови у крыс всех 3 групп не имела различий. Эти данные свидетельствуют об устранении дефицита витаминов B_1 , B_2 и B_6 в организме крыс.

Вместе с тем, как следует из данных рис. 1, в группе крыс «+D+B+Me» наблюдалось статистически значимое повышение уровня железа в сыворотке крови на 32,6%.

На фоне включения β -глюкана в рацион крыс, испытывавших множественный микронутриентный дефицит (группа «+D+B+Me+ β -глюкан»), повышение концентрации железа в сыворотке крови было еще более выраженным и в 1,73 раза превысило параметр крыс контрольной группы, оставаясь в пределах физиологической нормы [25], при этом появилась тенденция к снижению его экскреции с мочой в 1,60 раза, что может отражать не только увеличение абсорбции этого микроэлемента, но и повышение его ретенции в организме. Данные об увеличении биодоступности железа под действием β -глюканов согласуются с ранее полученными нами данными при добавлении в корм крыс другого растворимого полисахарида/пребиотика – инулина [14] – и данными литературы [4, 7].

Через 7 сут коррекции микронутриентного статуса крыс уровень в сыворотке крови ХС ЛПНП, повышающийся при дефиците витаминов и, в частности, при недостатке витамина D [26–28], остался повышенным в группах крыс, получавших рацион как с добавлением овсяных отрубей с β -глюканами (группа «+D+B+Me+ β -глюкан»), так и без их добавления («+D+B+Me») в 1,4 и 1,5 раза по сравнению с показателем крыс контрольной группы (рис. 2), не прошедшей стадию дефицита микронутриентов.

Иными словами, добавление в корм овсяных отрубей с β -глюканами в течение 1 нед не привело к снижению уровня ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Уровень липопротеинов высокой плотности, глюкозы, триглицеридов у крыс всех 3 групп не имел статистически значимых различий.

Заключение

В современной литературе в исследованиях, посвященных изучению влияния на липидный обмен и чувство насыщения, β -глюканы овса относят к растворимым пищевым волокнам [3, 29], в исследованиях, направленных на изучение влияния на микробиоту кишечника и иммунную систему, их рассматривают в качестве пребиотиков [1, 8, 30]. В технологических целях при производстве пищевых продуктов их используют в качестве загустителей, стабилизаторов и заменителей жира [1].

Для исследования влияния овсяных отрубей с повышенным содержанием β -глюканов на усвоение микронутриентов у растущих крыс на первом этапе был создан дефицит микронутриентов (витаминов D, группы B, железа, меди и цинка) путем уменьшения в корме соответствующих пищевых веществ, а затем содержание

недостающих микронутриентов в корме животных было доведено до адекватного уровня либо на фоне включения в рацион овсяных отрубей с высоким содержанием β -глюканов, либо без их добавления. Предполагалось, что сравнение содержания витаминов и макро- и микроэлементов в сыворотке крови и моче в конце эксперимента позволит выявить возможное влияние пищевых волокон и β -глюканов на усвоение микронутриентов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что обогащение рациона овсяными отрубями с высоким содержанием β -глюканов не оказывает заметного влияния на усвоение витаминов группы В (B_1 , B_2 и B_6) и повышает усвоение железа.

В настоящее время пребиотики рассматривают в качестве альтернативного и эффективного метода повышения усвояемости кальция и минеральной плотности костной ткани у лиц с недостаточным потреблением кальция. Пищевые волокна (пребиотики) усиливают усвоение минеральных веществ и могут способствовать здоровью костей, как это было продемонстрировано на модели постменопаузы у овариэктомированных крыс [10]. Подтвердить улучшение усвоения кальция и магния в данном исследовании не удалось, так как измерения этих макроэлементов производили в сыворотке крови, концентрация в которой поддерживается на постоянном уровне и не в полной мере отражает их внутриклеточное содержание [2, 31]. Вместе с тем полученные в данном эксперименте результаты не отвергают возможности улучшения биодоступности

этих макроэлементов, доказанного в других исследованиях путем их измерения в костной ткани [8, 10].

В нашем эксперименте в качестве источника β -глюканов были использованы овсяные отруби с высоким содержанием β -глюканов (29,4%). Для большинства коммерчески доступных ингредиентов с повышенным содержанием β -глюканов изготовителем обычно гарантированы такие показатели, как вязкость и процентное содержание пищевых волокон, но без указания их молекулярной массы, однако, учитывая зависящее от молекулярной массы меньшее влияние на регуляцию уровня ХС и гликемический контроль, многие авторы пришли к выводу, что такая информация необходима [17], поскольку использование β -глюканов с разными физико-химическими свойствами может приводить к получению противоречивых результатов. Отсутствие гипохолестеринемического и гипогликемического действия овсяных отрубей с высоким содержанием β -глюканов у крыс, получающих стандартный по содержанию жира и углеводов рацион при дефиците витаминов и некоторых минеральных веществ в условиях нашего эксперимента, может указывать на преимущественное наличие в используемом образце овсяных отрубей β -глюканов с низкой молекулярной массой.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности включения в состав эффективного для коррекции минерального статуса пищевого продукта или биологически активной добавки к пище, наряду с минеральными веществами, β -глюканов.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация):

Коденцова Вера Митрофановна (Vera M. Kodentsova) – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: kodentsova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

Кошелева Ольга Васильевна (Olga V. Kosheleva) – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: kosheleva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2391-9880>

Вржесинская Оксана Александровна (Oksana A. Vrzhesinskaya) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: vr.oksana@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8973-8153>

Гусева Галина Владимировна (Galina V. Guseva) – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: mailbox@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4643-9698>

Зотов Владимир Алексеевич (Vladimir A. Zotov) – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: arkont-87@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8271-3869>

Леоненко Светлана Николаевна (Svetlana N. Leonenko) – лаборант-исследователь лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: volubis85@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0048-4220>

Жилинская Наталия Викторовна (Nataliya V. Zhilinskaya) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией витаминов и минеральных веществ

E-mail: zhilinskayanataliya@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-1596-1213>

Литература

- Lante A., Canazza E., Tessari P. Beta-Glucans of Cereals: functional and technological properties // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 9. P. 2124. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15092124>
- Bonetti G., Herbst K.L., Donato K., Dhuli K., Kiani A.K., Aquilanti B. et al. Dietary supplements for obesity // *J. Prev. Med. Hyg.* 2022. Vol. 63, N 2. Suppl 3. P. E160–E168. DOI: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2757>
- Frań M., Grenda A., Krawczyk P., Milanowski J., Kalinka E. Interactions between dietary micronutrients, composition of the microbiome and efficacy of immunotherapy in cancer patients // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 22. P. 5577. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14225577>
- Shortt C., Hasselwander O., Meynier A., Nauta A., Fernández E.N., Putz P. et al. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients // *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57, N 1. P. 25–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1546-4>
- Basavaiah R., Gurudutt P.S. Prebiotic carbohydrates for therapeutics // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021. Vol. 21. P. 230–245. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530320666200929140522>
- Zakrzewska Z., Zawartka A., Schab M., Martyniak A., Skoczeń S., Tomasik P.J. et al. Prebiotics, probiotics, and postbiotics in the prevention and treatment of anemia // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10. P. 1330. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071330>
- González A., Gálvez N., Martín J., Reyes F., Pérez-Victoria I., Dominguez-Vera J.M. Identification of the key excreted molecule by lactobacillus fermentum related to host iron absorption // *Food Chem.* 2017. Vol. 228. P. 374–380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.008>
- Whisner C.M., Castillo L.F. Prebiotics, bone and mineral metabolism // *Calcif. Tissue Int.* 2018. Vol. 102, N 4. P. 443–479. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0339-3>
- Barone M., D'Amico F., Brigidi P., Turroni S. Gut microbiome–micronutrient interaction: the key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? // *Biofactors*. 2022. Vol. 48, N 2. P. 307–314. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1835>
- Seijo M., Bonanno M.N., Bryk G., Zeni Coronel M.E., Pita Martin de Portela M.L., Zeni S.N. Does vitamin D insufficiency influence prebiotic effect on calcium absorption and bone retention? // *Calcif. Tissue Int.* 2022. Vol. 111, N 3. P. 300–312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00984-y>
- Zemanova N., Omelka R., Mondockova V., Kovacova V., Martiniakova M. Roles of gut microbiome in bone homeostasis and its relationship with bone-related diseases // *Biology (Basel)*. 2022. Vol. 11, N 10. P. 1402. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11101402>
- Legette L.L., Lee W., Martin B.R., Story J.A., Campbell J.K., Weaver C.M. Prebiotics enhance magnesium absorption and inulin-based fibers exert chronic effects on calcium utilization in a postmenopausal rodent model // *J. Food Sci.* 2012. Vol. 77, N 4. P. H88–H94. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02612.x>
- Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Сото С.Х. и др. Влияние обогащения рациона крыс инулином на усвоение некоторых витаминов и минеральных веществ // *Микроэлементы в медицине*. 2021. Т. 22, № 3. С. 47–57. DOI: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-22-3-47-57>
- Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. и др. Инулин как компонент обогащенных пищевых продуктов: влияние на микронутриентный статус организма // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022. № 3. С. 34–42. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-05>
- Schmidt M. Cereal beta-glucans: an underutilized health endorsing food ingredient // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 62. P. 3281–3300. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1864619>
- Lambeau K.V., McRorie Jr J.W. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy // *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2017. Vol. 29, N 4. P. 216–223. DOI: <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12447>
- Sushytskyi L., Synytsya A., Čopíková J., Lukáč P., Rajsíglóvá L., Tenti P. et al. Perspectives in the application of high, medium, and low molecular weight oat β-d-glucans in dietary nutrition and food technology – a short overview // *Foods*. 2023. Vol. 12, N 6. P. 1121. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12061121>
- Joyce S.A., Kamil A., Fleige L., Gahan C.G. The cholesterol-lowering effect of oats and oat beta glucan: modes of action and potential role of bile acids and the microbiome // *Front. Nutr.* 2019. Vol. 6. P. 171. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00171>
- Zurbau A., Noronha J.C., Khan T.A., Sievenpiper J.L., Wolever T.M. The effect of oat β-glucan on postprandial blood glucose and insulin responses: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2021. Vol. 75, N 11. P. 1540–1554. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00875-9>
- Noronha J.C., Zurbau A., Wolever T.M. The importance of molecular weight in determining the minimum dose of oat β-glucan required to reduce the glycaemic response in healthy subjects without diabetes: a systematic review and meta-regression analysis // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2023. Vol. 77, N 3. P. 308–315. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01176-5>
- Błaszczak K., Wilczak J., Harasym J., Gudej S., Suchecka D., Królikowski T. et al. Impact of low and high molecular weight oat beta-glucan on oxidative stress and antioxidant defense in spleen of rats with LPS induced enteritis // *Food Hydrocolloids*. 2015. Vol. 51. P. 272–280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.05.025>
- Gudej S., Filip R., Harasym J., Wilczak J., Dziendzikowska K., Oczkowski M. et al. Clinical outcomes after oat beta-glucans dietary treatment in gastritis patients // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 8. P. 2791. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082791>
- Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. и др. Зависимость эффективности коррекции дефицита витамина D и его последствий у крыс от обеспеченности витаминами группы B // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. Vol. 24, № 4. С. 30–37. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-04-05>
- Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А., Алексеева И.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения : учебно-методическое пособие. Москва : Альтекс, 2001. 68 с.
- 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 // *Вопросы питания*. 2018. Т. 87, № 1. С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10007>
- Аверьянова И.В. Показатели липидного профиля у лиц трудоспособного возраста с недостаточностью и оптимальной концентрацией витамина D // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021. № 3 (44). С. 38–44. DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0004>
- Karras S.N., Koufakis T., Dimakopoulos G., Karalazou L.P., Thisiadou K., Bais A. et al. Vitamin D equilibrium affects sex-specific changes in lipid concentrations during Christian Orthodox fasting // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2021. Vol. 211. Article ID 105903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105903>
- Кострова Г.Н., Малявская С.И., Лебедев А.В. Взаимосвязь показателей липидного профиля с уровнем 25(OH)D у лиц юношеского возраста // *Вопросы питания*. 2022. Т. 91, № 4. С. 26–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-4-26-34>
- Reiners S., Hebestreit S., Wedekind L., Kiehntopf M., Klink A., Rummeler S. et al. Effect of a regular consumption of traditional and roasted oat and barley flakes on blood lipids and glucose metabolism – a randomized crossover trial // *Front. Nutr.* 2023. Vol. 10. Article ID 1095245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1095245>
- Singh R.P., Bhardwaj A. β-glucans: a potential source for maintaining gut microbiota and the immune system // *Front. Nutr.* 2023. Vol. 10. Article ID 1143682. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1143682>
- Батурич А.К., Шарифетдинов Х.Х., Коденцова В.М. Роль кальция в обеспечении здоровья и снижении риска развития социально значимых заболеваний // *Вопросы питания*. 2022. Т. 91, № 1. С. 65–75. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-65-75>

References

- Lante A., Canazza E., Tessari P. Beta-Glucans of Cereals: functional and technological properties. *Nutrients*. 2023; 15 (9): 2124. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15092124>
- Bonetti G., Herbst K.L., Donato K., Dhuli K., Kiani A.K., Aquilanti B., et al. Dietary supplements for obesity. *J Prev Med Hyg.* 2022; 63 (2 suppl 3): E160–8. DOI: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2757>
- Frań M., Grenda A., Krawczyk P., Milanowski J., Kalinka E. Interactions between dietary micronutrients, composition of the microbiome and efficacy of immunotherapy in cancer patients. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (22): 5577. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14225577>
- Shortt C., Hasselwander O., Meynier A., Nauta A., Fernández E. N., Putz P., et al. Systematic review of the effects of the intestinal micro-

- biota on selected nutrients and non-nutrients. *Eur J Nutr.* 2018; 57 (1): 25–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1546-4>
5. Basavaiah R., Gurudutt P.S. Prebiotic carbohydrates for therapeutics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021; 21: 230–45. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530320666200929140522>
 6. Zakrzewska Z., Zawartka A., Schab M., Martyniak A., Skoczeń S., Tomasiak P.J., et al. Prebiotics, probiotics, and postbiotics in the prevention and treatment of anemia. *Microorganisms.* 2022; 10: 1330. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071330>
 7. González A., Gálvez N., Martín J., Reyes F., Pérez-Victoria I., Dominguez-Vera J.M. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017; 228: 374–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.008>
 8. Whisner C.M., Castillo L.F. Prebiotics, bone and mineral metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102 (4): 443–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0339-3>
 9. Barone M., D'Amico F., Brigidi P., Turrone S. Gut microbiome–micronutrient interaction: the key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors.* 2022; 48 (2): 307–14. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1835>
 10. Seijo M., Bonanno M.N., Bryk G., Zeni Coronel M.E., Pita Martin de Portela M.L., Zeni S.N. Does vitamin D insufficiency influence prebiotic effect on calcium absorption and bone retention? *Calcif Tissue Int.* 2022; 111 (3): 300–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00984-y>
 11. Zemanova N., Omelka R., Mondockova V., Kovacova V., Martiniakova M. Roles of gut microbiome in bone homeostasis and its relationship with bone-related diseases. *Biology (Basel).* 2022; 11 (10): 1402. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology11101402>
 12. Legette L.L., Lee W., Martin B.R., Story J.A., Campbell J.K., Weaver C.M. Prebiotics enhance magnesium absorption and inulin-based fibers exert chronic effects on calcium utilization in a postmenopausal rodent model. *J Food Sci.* 2012; 77 (4): H88–94. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02612.x>
 13. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Soto S.Kh., et al. Influence of enrichment of the rat diet with inulin on the assimilation of certain vitamins and minerals. *Mikroelementy v meditsine [Trace Elements in Medicine].* 2021; 22 (3): 47–57. DOI: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-22-3-47-57> (in Russian)
 14. Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Sokol'nikov A.A., et al. Inulin as a component of fortified foodstuffs: influence on the micronutrient status. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii [Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry].* 2022; (3): 34–42. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-03-05> (in Russian)
 15. Schmidt M. Cereal beta-glucans: an underutilized health endorsing food ingredient. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62: 3281–00. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1864619>
 16. Lambeau K.V., McRorie Jr J.W. Fiber supplements and clinically proven health benefits: How to recognize and recommend an effective fiber therapy. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017; 29 (4): 216–23. DOI: <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12447>
 17. Sushytskyi L., Synytsya A., Čopíková J., Lukáč P., Rajsiglová L., Tenti P., et al. Perspectives in the application of high, medium, and low molecular weight oat β-d-glucans in dietary nutrition and food technology – a short overview. *Foods.* 2023; 12 (6): 1121. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12061121>
 18. Joyce S.A., Kamil A., Fleige L., Gahan C.G. The cholesterol-lowering effect of oats and oat beta glucan: modes of action and potential role of bile acids and the microbiome. *Front Nutr.* 2019; 6: 171. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00171>
 19. Zurbau A., Noronha J.C., Khan T.A., Sievenpiper J.L., Wolever T.M. The effect of oat β-glucan on postprandial blood glucose and insulin responses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2021; 75 (11): 1540–54. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00875-9>
 20. Noronha J.C., Zurbau A., Wolever T.M. The importance of molecular weight in determining the minimum dose of oat β-glucan required to reduce the glycaemic response in healthy subjects without diabetes: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2023; 77 (3): 308–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01176-5>
 21. Błaszczak K., Wilczak J., Harasym J., Gudej S., Suchecka D., Królikowski T., et al. Impact of low and high molecular weight oat beta-glucan on oxidative stress and antioxidant defense in spleen of rats with LPS induced enteritis. *Food Hydrocolloids.* 2015; 51: 272–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.05.025>
 22. Gudej S., Filip R., Harasym J., Wilczak J., Dziendzikowska K., Oczkowski M., et al. Clinical outcomes after oat beta-glucans dietary treatment in gastritis patients. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2791. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082791>
 23. Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Sokol'nikov A.A., et al. Dependence of the efficiency of vitamin D deficiency correction and its consequences in rats from supply with B group vitamins. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii [Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry].* 2021; 24 (4): 30–7. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2021> (in Russian)
 24. Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kharitonchik L.A., Alekseeva I.A., et al. Methods for evaluation of vitamin status. *Educational and methodical manual.* Moscow: Al'teks, 2001: 68 p. (in Russian)
 25. 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: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10007> (in Russian)
 26. Aver'yanova I.V. Lipid picture in working age people with insufficient and proper levels of vitamin D. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemias].* 2021; 3 (44): 38–44. DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0004> (in Russian)
 27. Karras S.N., Koufakis T., Dimakopoulos G., Karalazou L.P., Thisiadou K., Bais A., et al. Vitamin D equilibrium affects sex-specific changes in lipid concentrations during Christian Orthodox fasting. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021; 211: 105903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105903>
 28. Kostrova G.N., Malyavskaya S.I., Lebedev A.V. Relationship between vitamin D level and lipid profile in young adults. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2022; 91 (4): 26–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-4-26-34> (in Russian)
 29. Reiners S., Hebestreit S., Wedekind L., Kiehintopf M., Klink A., Rummeler S., et al. Effect of a regular consumption of traditional and roasted oat and barley flakes on blood lipids and glucose metabolism – a randomized crossover trial. *Front Nutr.* 2023; 10: 1095245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1095245>
 30. Singh R.P., Bhardwaj A. β-glucans: a potential source for maintaining gut microbiota and the immune system. *Front Nutr.* 2023; 10: 1143682. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1143682>
 31. Baturin A.K., Sharafetdinov Kh.Kh., Kodentsova V.M. Role of calcium in health and reducing the risk of non-communicable diseases. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2022; 91 (1): 65–75. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-65-75> (in Russian)

Для корреспонденции

Шипелин Владимир Всеволодович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-68
E-mail: v.shipelin@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0015-8735>

Шипелин В.А., Бирюлина Н.А., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Зорин С.Н., Мазо В.К., Бессонов В.В.

Физиолого-биохимическое исследование *in vivo* влияния полифенолов и 20-гидроксиэкдизона из зерен киноа на устойчивость к физическим нагрузкам у крыс Вистар

Physiological and biochemical *in vivo* study of polyphenols and 20-hydroxyecdysone from quinoa grains effect on resistance to physical exercise in Wistar rats

Shipelin V.A., Biryulina N.A., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K., Bessonov V.V.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Российская Федерация

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

*Повышение способности организма человека адаптироваться в условиях физического стресса является актуальным с позиции использования специализированных пищевых продуктов, содержащих в своем составе функциональные пищевые ингредиенты (ФПИ) с эффективностью, доказанной в исследованиях *in vivo*.*

*Цель данного исследования – оценка влияния ФПИ из зерен киноа (*Chenopodium quinoa*) с высоким содержанием полифенолов и фитоэкдистероидов на физическую выносливость крыс-самцов линии Вистар.*

Финансирование. Работа проведена при финансировании РНФ (грант № 19-16-00107-П «Новые функциональные пищевые ингредиенты адаптогенного действия, предназначенные для увеличения работоспособности организма человека и повышения его когнитивного потенциала»), <https://rscf.ru/project/22-16-35008/>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Шипелин В.А.; сбор и обработка данных – Бирюлина Н.А., Петров Н.А., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н.; написание текста – Шипелин В.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Шипелин В.А., Бирюлина Н.А., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Зорин С.Н., Мазо В.К., Бессонов В.В. Физиолого-биохимическое исследование *in vivo* влияния полифенолов и 20-гидроксиэкдизона из зерен киноа на устойчивость к физическим нагрузкам у крыс Вистар // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 80–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-80-91>

Статья поступила в редакцию 04.12.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. This research was funded by the Russian Science Foundation (grant No. 19-16-00107-P «New functional food ingredients of adaptogenic action for the enhancement of working capability and cognitive potential of human organism»), <https://rscf.ru/project/22-16-35008/>.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Shipelin V.A., Mazo V.K.; data collection and processing – Biryulina N.A., Petrov N.A., Sidorova Yu.S., Zorin S.N.; text writing – Shipelin V.A.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Shipelin V.A., Biryulina N.A., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K., Bessonov V.V. Physiological and biochemical *in vivo* study of polyphenols and 20-hydroxyecdysone from quinoa grains effect on resistance to physical exercise in Wistar rats. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 80–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-80-91> (in Russian)

Received 04.12.2023. **Accepted** 19.01.2024.

Материал и методы. Эксперимент проведен в течение 36 сут с использованием 50 крыс-отъемышей самцов линии Вистар. Животные были рандомизированно разделены на 3 группы (n=12): «Контроль», «Бег» и «Бег–ФПИ». Крысы групп «Контроль» и «Бег» в течение эксперимента получали стандартный полусинтетический рацион. Крысы группы «Бег–ФПИ» получали полусинтетический рацион с добавлением ФПИ в количестве $0,055 \pm 0,003\%$, содержащий фитостероиды ($50,4 \pm 0,6$ мг/г) и полифенолы ($212,0 \pm 2,0$ мг/г). В течение эксперимента у крыс оценивали состояние нейромоторики (сила хватки передних лап), память, поведенческие реакции в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) и «Открытое поле» (ОП). 1 раз в неделю животные групп «Бег» и «Бег–ФПИ» подвергались умеренным физическим нагрузкам на «Беговой дорожке». На 36-е сутки эксперимента животные этих групп подвергались истощающей физической нагрузке, после чего их помещали в обменные клетки для сбора суточной мочи. По окончании эксперимента в сыворотке крови анализировали содержание кортикостерона, активность каталазы, показатели белкового, липидного и минерального обмена, показатели функционального состояния печени и системы антиоксидантной защиты, в суточной моче определяли уровни простагландина E2 и дофамина.

Результаты. В физиологических тестах (ПКЛ, ОП) было показано, что еженедельная физическая нагрузка повышала тревожность лабораторных животных. Введение в рацион ФПИ приводило к нормализации оцениваемых показателей (тест ПКЛ). В результате 36-дневного потребления ФПИ на фоне физических нагрузок было выявлено статистически значимое снижение на 22% концентрации в крови крыс основного маркера стресса – кортикостерона и рост на 23% суточной экскреции с мочой ингибитора стресса – простагландина E2, по сравнению с животными группы «Бег» ($p < 0,05$) до уровня, не отличающегося от показателей контрольных животных. По результатам истощающей физической нагрузки отсутствовали различия в показателях выносливости между группами «Бег» и «Бег–ФПИ». Потребление ФПИ препятствовало образованию избыточного аммиака, достоверно снижая уровень мочевины в крови и нормализуя ее экскрецию с мочой, повышенную в группе «Бег» на 19%, до уровней у контрольных животных.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали адаптогенные свойства разработанного ФПИ в ответ на стресс, вызванный еженедельными умеренными и разовой истощающей физическими нагрузками. Полученные данные о биологическом действии разработанного ФПИ на адаптационный потенциал лабораторных животных послужат экспериментальным обоснованием для его включения в составы специализированных пищевых продуктов.

Ключевые слова: зерна киноа; стресс; 20-гидроксиэйдисон; полифенолы; крысы; физическая нагрузка; память; тревожность; дофамин

Increasing the ability of the human body to adapt to physical stress is relevant from the standpoint of using foods for special uses containing functional food ingredients (FFI) with effectiveness proven in vivo.

The purpose of this study was to evaluate the effect of FFI from Chenopodium quinoa grains with a high content of polyphenols and phytoecdysteroids on the physical endurance of male Wistar rats.

Material and methods. The experiment was carried out during 36 days using 50 weaned male Wistar rats. The animals were randomly divided into 3 groups (n=12): Control, Run and Run–FFI. Rats of the Control and Run groups received a standard semi-synthetic diet during the experiment. Rats of the Run–FFI group received a semi-synthetic diet with the addition of FFI in an amount of $0.055 \pm 0.003\%$, containing phytoecdysteroids (50.4 ± 0.6 mg/g) and polyphenols (212.0 ± 2.0 mg/g). During the experiment, the rats were assessed for their neuromotor function (grip strength of front paws), memory, and behavioral reactions in the “Elevated Plus Maze” (EPM), “Conditioned Passive Avoidance Reflex” (CPAR) and “Open Field” (OF) tests. Once a week, animals from the Run and Run–FFI groups were subjected to moderate physical load on a “Treadmill”. On the 36th day of the experiment, the animals of these groups were subjected to exhausting physical load. Immediately after running, the animals were placed in metabolic cages to collect daily urine. At the end of the experiment, the content of corticosterone, the activity of catalase, indicators of protein, lipid and mineral metabolism, indexes of the liver functional state and antioxidant defense system parameters were analyzed in the blood serum; the level of prostaglandin E2 and dopamine were determined in daily urine.

Results. Physiological tests (CRAR, OF) showed that weekly exercise increased anxiety in laboratory animals. The FFI introduction into the diet led to normalization of the assessed parameters (EPM). As a result of 36-day consumption of FFI against the background of physical loads, a significant decrease by 22% in the main stress marker, corticosterone, was revealed in the blood of rats, as well as significant increase by 23% in the stress inhibitor – prostaglandin E2 urinary excretion, compared with animals of the Run group to the level not differed from the indicators of the control animals. There were no differences in endurance performance between the Run and Run–FFI groups on the results of the exhaustive exercise. Consumption of FFI prevented the formation of excess ammonia, significantly reducing the level of urea in the blood and normalizing its excretion to control levels in the urine, which was increased in the Run group by 19%.

Conclusion. The results obtained demonstrated the adaptogenic properties of the developed FFI in response to stress caused by weekly moderate and acute exhaustive physical activity. The obtained data on the biological effect of the developed FFI on the adaptive potential of laboratory animals will serve as an experimental basis for its inclusion in the composition of specialized foods.

Keywords: quinoa grain; stress; 20-hydroxyecdysone; polyphenols; rats; exercise stress; memory; anxiety; dopamine

Одним из перспективных направлений науки о питании является разработка способов направленной нутриентной поддержки организма человека при различных видах стресса, в том числе вызванного повышенными физическими нагрузками. Это обуславливает необходимость создания специализированных пищевых продуктов, содержащих в своем составе

функциональные пищевые ингредиенты (ФПИ) с доказанным адаптогенным, антиоксидантным и анксиолитическим действием [1]. Фитостероиды, входящие в состав разнообразных лекарственных и пищевых растений, известны своей широкой биологической активностью, связанной с их анаболическим, адаптогенным, противодиабетическим, гиполлипидемическим

и гепатопротекторным действием [2, 3]. Отдельный интерес вызывает изучение сочетанного метаболического действия фитостероидов и минорных биологически активных веществ (БАВ) – полифенолов при различных стрессовых состояниях. Соответствующую комбинацию БАВ можно найти в составе традиционных массово используемых в питании человека псевдозлаковых культур, в числе которых зерна киноа (*Chenopodium quinoa*) [4]. Употребление зерен киноа в пищу не только способно удовлетворить рекомендуемую суточную норму многочисленных пищевых веществ, включая аминокислоты (в особенности незаменимые – метионин и лизин), пищевые волокна, витамины (В₁, В₂, В₆, С, Е), минеральные вещества (Са, Р, Fe и Zn), но и может способствовать снижению уровня окислительного стресса благодаря присутствию в своем составе пептидов и таких БАВ, как рутин, кверцетин и др. [5, 6]. Наличие у зерен киноа уникального профиля флавоноидов и фитостероидов объясняет широкий спектр их биологической активности [7, 8]. Химический состав зерен киноа представлен полифенолами, стероидами и фитостероидами, среди которых флавоноиды, флавонолы, антоцианины, дигидрофлавоны, дигидрофлавонолы, изофлавоны и халконы [9, 10], находящимися как в свободной, так и в связанной форме [11]. Продемонстрированные в работе [12] опосредованные эффекты вторичных метаболитов киноа на каскады p38 MAPK, TNF- α и IGF-1/PI3K/Akt/ и пути транскрипционного фактора FOXO, связанные с регуляцией биосинтеза белка и его деградации в мышечных клетках, делают зерна киноа перспективным кандидатом для проведения исследований по оценке возможности их дальнейшего применения в качестве источника БАВ или ФПИ при интенсивных физических нагрузках. Зерна киноа проявляют различные анксиолитические свойства, обусловленные как наличием в составе синапиновой кислоты [11], способной потенцировать ГАМК-индуцированные токи в отдельных кортикальных нейронах [13], так и присутствием фитостероидов, демонстрирующих в том числе противотревожные свойства [14]. В проведенном нами ранее исследовании [15] на *in vivo* модели психоэмоционального стресса, вызванного принудительной иммобилизацией крыс, ФПИ из зерен киноа продемонстрировал выраженное анксиолитическое и антиоксидантное действие, а также положительно влиял на повышенную в результате стресса экскрецию основных катехоламинов с мочой.

Цель настоящего исследования – комплексная физиолого-биохимическая оценка эффективности потребления ФПИ из зерен киноа на модели повышенной физической нагрузки у крыс-самцов линии Вистар [16].

Материал и методы

Получение и характеристика функциональных пищевых ингредиентов из зерен *Chenopodium quinoa*. Зерна киноа (*Chenopodium quinoa*), предварительно

измельченные в лабораторном блендере (FimarFRI, Италия), просеивали через сито для отбора муки с диаметром частиц менее 0,35 мм. Содержание фитостероидов (20Е) в ФПИ, оцененное методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, составило 50,4±0,6 мг/г. Общее количество полифенолов, определенное спектрофотометрически методом по Фолину–Чокалтеу, составило 212,0±2,0 мг/г. Детальная процедура получения ФПИ, процедуры анализа фитостероидов, полифенольных соединений и их профиль были описаны ранее [17]. По результатам оценки острой пероральной токсичности ФПИ, проведенной ранее [15], значение ЛД₅₀ превысило 5000 мг/кг массы тела (мыши), что характеризует ФПИ как вещество с низкой опасностью.

Содержание животных. В эксперименте использовали крыс-самцов линии Вистар. Животные были получены из питомника «Столбовая» (Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, Московская область, Российская Федерация). Животных содержали парами в клетках из поликарбоната при следующих условиях окружающей среды: температура 21–24 °С, относительная влажность 45–60%, цикл освещения день/ночь – 12/12 ч. Животные получали сбалансированный полусинтетический рацион в соответствии с AIN93M [18] и питьевую воду, очищенную на установке обратного осмоса (Merck-Millipore, США). Все процедуры с животными проводились в соответствии со стандартными принципами надлежащей лабораторной практики [19], ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» и ГОСТ Р 70355-2022 «Производство специализированная. Общие требования к проведению доклинических испытаний на лабораторных животных». Дизайн исследований был одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (код протокола № 02-19, 06/10/2019).

Дизайн 36-дневного исследования адаптогенных свойств функциональных пищевых ингредиентов из зерен киноа на модели повышенных энергозатрат. Для дифференцировки животных на активных или пассивных особей перед экспериментом изучали их поведенческий фенотип. Предварительное разделение животных на группы, сходные по поведению, повышает сходимость полученных результатов [20]. Для этого после 7-дневного карантина 50 крыс-самцов линии Вистар с начальной массой тела 60±5 г разделяли в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) в зависимости от их поведения. Активность крыс в лабиринте регистрировали с помощью системы видеонаблюдения Smart 3.0.04 (Panlab Harvard Apparatus, Испания). Продолжительность пребывания в лабиринте составляла 5 мин. Во время тестирования регистрировали количество посещенных рукавов лабиринта, время, проведенное в закрытых (ЗР) и в открытых рукавах (ОР), а также двигательную активность. Для оценки динамики поведенческих изменений на 32-й

день эксперимента проводили повторное тестирование в ПКЛ. Характеристики используемого ПКЛ и процедура оценки тревожного поведения и локомоторной активности подробно описаны ранее в работе [21].

В качестве модели повышенных физических нагрузок использовали тест «Беговая дорожка» (Treadmill, PanLab, Испания). Тест используется для принудительных упражнений и точной оценки развития усталости у лабораторных грызунов. До начала исследования необходимо оценить способность животных к обучению [22]. Продолжительность первой обучающей тренировки составила 10 мин; скорость ленты постепенно увеличивали с 15 до 18 см/с, наклон беговой дорожки 0°. По результатам обучения на «Беговой дорожке» животные, не способные бегать, были исключены из эксперимента. Таким образом, в эксперимент было отобрано 36 крыс из 50.

Отобранных животных рандомизированно с учетом отсутствия различий в массе тела, результатам теста ПКЛ и «Беговая дорожка» разделили на 3 группы ($n=12$ в каждой): «Контроль», «Бег» и «Бег–ФПИ». Крысы групп «Контроль» и «Бег» в течение 36 сут эксперимента получали стандартный полусинтетический рацион. Крысы 3-й опытной группы «Бег–ФПИ» получали модифицированный изокалорийный и изоазотистый полусинтетический рацион с добавлением ФПИ в количестве $0,055 \pm 0,003\%$, что соответствует практически нижней границе фармакологической дозы для человека в пересчете на 20Е (100–1000 мг/сут) [23]. Животные получали корм и воду в режиме неограниченного доступа; через день проводили учет поедаемости корма. Массу тела животных регистрировали 2 раза в неделю.

Тренировочные тесты на беговой дорожке у животных опытных групп «Бег» и «Бег–ФПИ» проводили 1 раз в неделю. Продолжительность нагрузки на стадии тренировок составила 10 мин, скорость ленты с течением времени повышали с 16–19 до 19–22 см/с, наклон полотна составлял 0°. Фиксировали общую протяженность пройденного расстояния, общее время касания электродов для каждого животного, количество контактов с электродами.

Состояние нейромоторики изучали путем измерения мышечного тонуса животных с помощью определения силы хватки передних лап у крыс согласно [24]. Силу хватки определяли в граммах, замеряя максимальные показания динамометра. Силу хватки животных измеряли еженедельно на протяжении всего эксперимента.

Оценку поведенческих реакций, кратковременной и долгосрочной памяти крыс проводили с использованием теста «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) по методике и на оборудовании, описанном ранее [25]. Исследование проводили на 14-е сутки эксперимента, проверку обучения – закрепления памятного следа – на 15-е сутки, долгосрочную память – на 29-е сутки эксперимента.

Способность к исследовательскому поведению, тревожность и стремление крыс изучать новую территорию оценивали на 25-е сутки эксперимента в тесте «Откры-

тое поле» (ОП) по методике и на оборудовании, описанном ранее [25]. Тестирование животных выполняли в периоды их минимальной суточной активности с 10:00 до 15:00.

На 36-е сутки эксперимента животных групп «Бег» и «Бег–ФПИ» подвергали истощающей физической нагрузке на «Беговой дорожке». Продолжительность нагрузки увеличивали до потери у крыс способности к бегу, скорость ленты плавно повышали с 19 до 43 см/с, наклон полотна составил 10°. Сразу после бега животных помещали в обменные клетки для сбора суточной мочи. На 37-е сутки крыс, предварительно лишенных корма, выводили из эксперимента путем декапитации под легким эфирным наркозом. Собранную после декапитации животного кровь центрифугировали в течение 15 мин при 4000 об/мин, отбирали сыворотку крови, которую хранили до анализа при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Анализировали содержание дофамина в моче, показатели белкового, липидного и минерального обмена в сыворотке крови, показатели функционального состояния печени и показатели системы антиоксидантной защиты. Схема дизайна эксперимента представлена на рис. 1.

Методы исследования биохимических показателей. В сыворотке крови крыс на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20i (Thermo Scientific, США) определяли показатели белкового обмена (содержание общего белка, мочевины, креатинина), липидного обмена [уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов], пуринового обмена (концентрация мочевой кислоты), минерального обмена (концентрация фосфора, магния, кальция), функционального состояния печени [уровень общего билирубина, активность аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы] и уровень глюкозы; в моче концентрацию мочевины, мочевой кислоты, креатинина, магния, фосфора и кальция.

В сыворотке крови крыс с помощью коммерческих наборов реактивов методом количественного конкурентного иммуноферментного анализа определяли активность каталазы (Cayman, США) и содержание кортикостерона (IDS Limited, США).

Содержание простагландина E2 в моче крыс определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реактивов (R&D systems, США). Определение содержания дофамина в моче проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies, США) с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Thermo TSQ с ионизацией электрораспылением, автосемплером и программным обеспечением обработки хроматографических данных Chem Station и Endura по методике, указанной ранее [15].

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили в программе SPSS Statistics 24 (IBM, США) и Microsoft Excel for Windows. Вычисляли набор показателей описательной статистики. Вероятность принятия нулевой гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок определяли

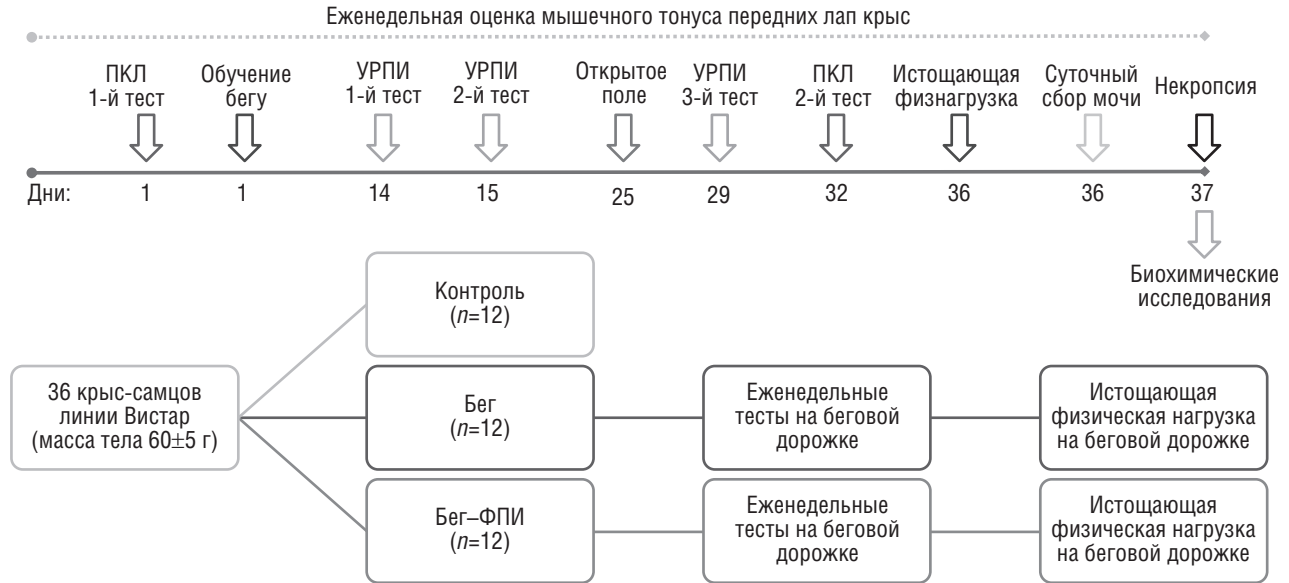


Рис. 1. Схема 36-дневного исследования адаптогенных свойств функционального пищевого ингредиента (ФПИ) из зерен киноа на модели повышенной физической нагрузки

Fig. 1. Scheme of a 36-day study of the adaptogenic properties of functional food ingredient (FFI) from quinoa grains in a model of increased physical load

с использованием двустороннего *t*-критерия Стьюдента для попарно связанных значений, непараметрического *post hoc* теста Вилкоксона–Манна–Уитни, критерия Краскела–Уоллиса и ANOVA. Данные представлены как среднее значение и стандартная ошибка среднего (*M±m*). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Интегральные показатели. Результаты формирования групп животных, исходя из данных тестов ПКЛ, «Беговая дорожка» и массы тела, представлены в табл. 1.

При ежедневном осмотре на протяжении всего эксперимента поведение животных, двигательная активность, состояние шерстного покрова, потребление корма и воды было удовлетворительным.

Среднее потребление корма животными разных групп на протяжении эксперимента (по неделям) и среднее кумулятивное за весь эксперимент представлено на рис. 2.

Среднее кумулятивное потребление корма (рис. 2Б) животными группы «Бег–ФПИ», получавшими ФПИ, было статистически значимо ниже показателя животных групп «Контроль» и «Бег». Анализируя понедельное потребление корма животными (рис. 2А), видно, что потребление корма животными группы «Бег–ФПИ» было достоверно меньше по сравнению с контрольными животными на 1-й, 3-й и 4-й неделе эксперимента; значимые различия с потреблением животными группы «Бег» наблюдались только на 1-й неделе.

Расчетное потребление 20Е в составе ФПИ животными опытной группы «Бег–ФПИ» составило 1,83±0,02 мг/кг массы тела в сутки; расчетное потребление флавоноидов – 9,4±0,1 мг/кг массы тела в сутки.

Таблица 1. Формирование групп по результатам тестов «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Беговая дорожка» и по массе тела крыс

Table 1. Group formation according to body weight of rats, “Elevated Plus Maze” (EPM) and Treadmill test results

Показатель Parameter	Группа животных / Animal group		
	Контроль / Control	Бег / Run	Бег-ФПИ / Run-FFI
Масса тела, г / Body weight, g	125±4	127±2	126±2
Время в открытых рукавах ПКЛ, с / Time in Open Arms in EPM, s	55±5	52±6	54±8
Время в закрытых рукавах ПКЛ, с / Time in Closed Arms in EPM, s	211±11	216±10	220±12
Переходы в ПКЛ / Zone transitions in EPM	24±3	28±2	24±3
Пройденная дистанция в ПКЛ, см / Total distance in EPM, cm	1424±88	1543±93	1492±129
Количество ударов тока на беговой дорожке / Shocks number in treadmill test	–	36±5	32±4

Примечание. ФПИ – функциональный пищевой ингредиент.

Note. FFI – functional food ingredient.

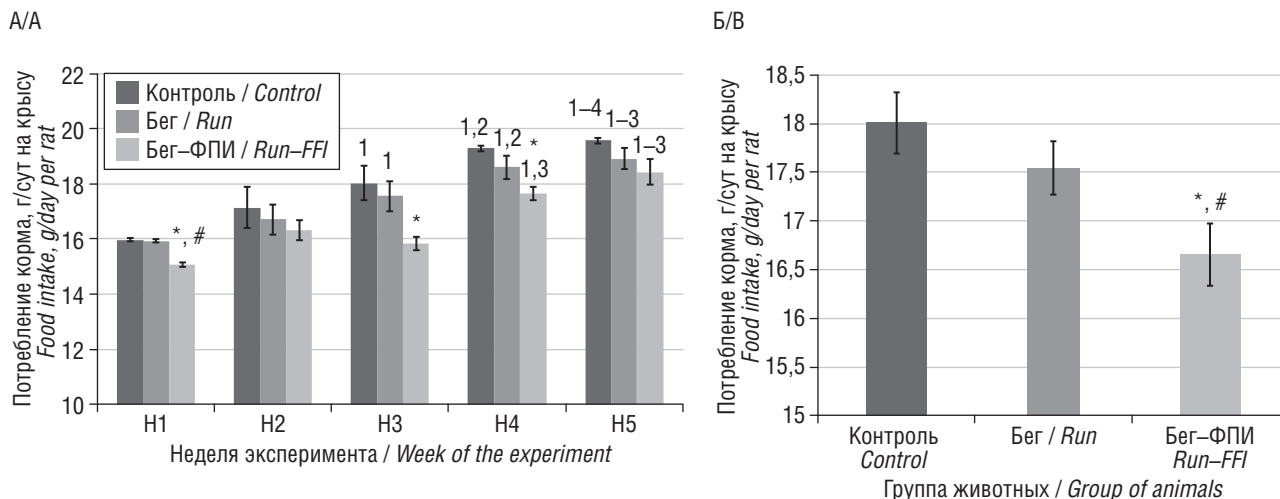


Рис. 2. Среднее потребление корма животными

А – динамика среднего потребления корма животными на протяжении эксперимента (по неделям); Б – среднее кумулятивное потребление крысами за весь эксперимент. Н1, Н2, Н3, Н4, Н5 – 1, 2, 3, 4 и 5-я недели соответственно; статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных группы: * – «Контроль»; # – «Бег»; числовым индексом помечено статистически значимое отличие ($p < 0,05$) относительно недели N.

Fig. 2. Average food intake by animals

A – the changes in average food intake by animals during the experiment (per week); B – average cumulative food intake by rats for the whole experiment. Symbols: H1, H2, H3, H4, H5 – week 1, 2, 3, 4, and 5, respectively; differences are significant ($p < 0.05$): * – against Control group; # – against Run group; against week N.

Динамика массы тела крыс на протяжении всего эксперимента не различалась между группами, несмотря на сниженное среднее кумулятивное потребление корма в группе «Бег-ФПИ», что, вероятно, обусловлено незначительно повышенной мышечной массой животных, подвергавшихся еженедельным тестам на беговой дорожке в группах «Бег» и «Бег-ФПИ», на фоне сниженного аппетита, связанного с принудительными тестами (масса тела животных на момент окончания эксперимента составила в группе «Контроль» – 312 ± 11 г, «Бег» – 307 ± 7 г, «Бег-ФПИ» – 302 ± 7 г). В исследовании [26] аналогичное снижение аппетита у самцов-крыс в условиях хронической адаптации к умеренным тренировкам было ассоциировано со снижением уровня интерлейкина-6 в гипоталамусе, играющего важную роль в регулировании аппетита, расхода энергии и массы тела [27].

Оценка поведенческих реакций, функций памяти, силы хватки и физических упражнений на беговой дорожке

Во время первого тестирования в ПКЛ при распределении животных по группам отсутствовали различия в показателях, характеризующих тревожно-подобные функции крыс [21, 25] (рис. 3А, Б), исследовательскую (рис. 3В) и двигательную активность (рис. 3Г). При втором тестировании в ПКЛ на 32-е сутки эксперимента животные опытной группы «Бег» меньше ($p < 0,05$) времени проводили в открытых рукавах лабиринта (см. рис. 3А) по сравнению с первым тестированием; общая пройденная дистанция у животных этой группы

также была достоверно ниже ($p < 0,05$) (см. рис. 3Г). Для животных группы «Бег-ФПИ» выявлено повышение двигательной активности, выраженное в статистически значимо ($p < 0,05$) увеличенной пройденной дистанции в сравнении с животными контрольной группы (см. рис. 3Г).

На рис. 4 представлены результаты тестирования в тесте ОП после 25 сут кормления животных экспериментальными рационами. По показателям тревожности (см. рис. 4В, Г, Д, Е) выявлено, что животные групп «Бег» и «Бег-ФПИ», подверженные еженедельным физическим упражнениям, статистически значимо ($p < 0,05$) меньше времени проводили в центре лабиринта и, соответственно, больше времени в зоне периферии ($p < 0,05$) по сравнению с животными группы контроля, что свидетельствует о повышенной тревожности животных обеих опытных групп. При этом эти животные статистически значимо ($p < 0,05$) больше перемещались по лабиринту (см. рис. 4А) по сравнению с животными контрольной группы. Сочетанное использование 2 физиологических тестов – ПКЛ и ОП – показало, что еженедельная физическая нагрузка повышала тревожность лабораторных животных. Употребление ФПИ приводило к нормализации тревожно-подобных функций в тесте ПКЛ, несмотря на отсутствие эффекта в тесте ОП.

В 1-й день тестирования – выработки УРПИ, во всех группах были выявлены животные, не входившие в темный отсек камеры (от 1 до 2 животных) и исключенные из дальнейшего тестирования. На 2-е сутки тестирования краткосрочной памяти значимых различий между группами не выявлено. На 14-е сутки

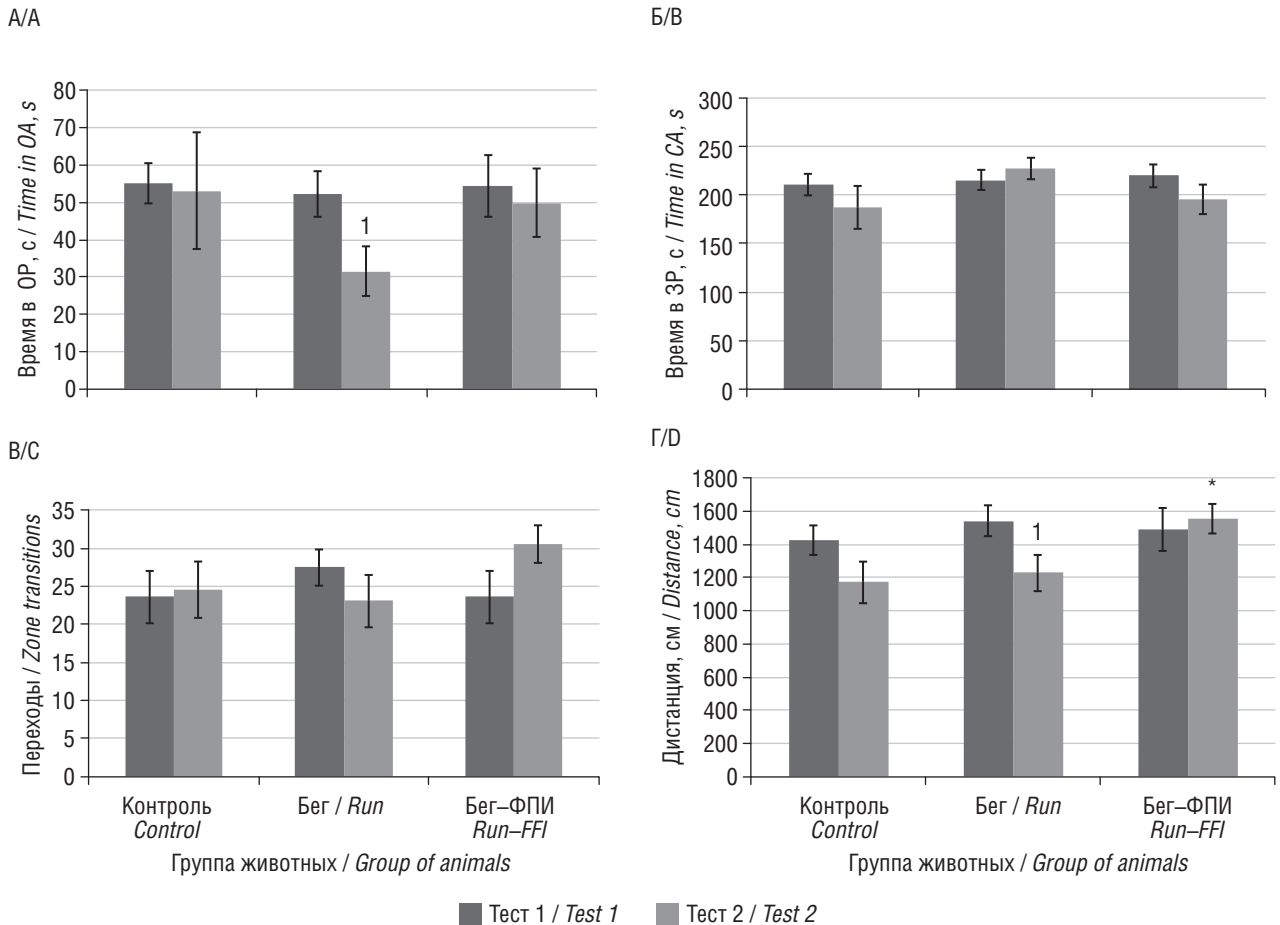


Рис. 3. Результаты тестирования крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

ОР – открытые рукава; ЗР – закрытые рукава; тест 1 – до начала кормления экспериментальными рационами; тест 2 – на 32-е сутки эксперимента; 1 – различия достоверны по сравнению с 1-м тестом ($p < 0,05$); * – различия достоверны по сравнению с группой «Контроль» ($p < 0,05$).

Fig. 3. Results of “Elevated Plus Maze” test

OA – open arms; CA – closed arms; test 1 – before the treatment with experimental diets; test 2 – on the 32nd day of the experiment; 1 – differences are significant against test 1 ($p < 0.05$); * – differences are significant against Control group ($p < 0.05$).

тестирования долгосрочной памяти латентное время входа в темный отсек камеры животными опытных групп «Бег» и «Бег–ФПИ», подвергаемых еженедельной умеренной физической нагрузке, было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с показателем животных группы «Контроль», что свидетельствует о влиянии регулярных физических нагрузок на долгосрочную память крыс. Отсутствовали изменения в силе хватки между животными всех групп, также в течение эксперимента не было выявлено различий в поведении животных в тесте «Беговая дорожка» по всем регистрируемым показателям (данные не показаны). По результатам истощающей физической нагрузки на 36-е сутки не выявлено различий между группами в показателях выносливости в тесте (время бега для группы «Бег» составило 42 ± 2 мин, группы «Бег–ФПИ» – 45 ± 2 мин) и пройденной дистанции (данные не показаны).

Биохимические показатели

В табл. 2 представлены результаты определения некоторых биохимических показателей в сыворотке крови животных и суточной моче.

При оценке биохимических показателей крови животных (см. табл. 2) при сравнении групп «Бег» и «Бег–ФПИ» отмечается достоверное повышение на 34% АСТ. Вместе с этим ФПИ вызывает незначительное снижение уровня триглицеридов, достигшее уровня статистической значимости ($p < 0,05$) при сравнении с показателем животных контрольной группы. Повышенная беговая нагрузка на фоне потребления ФПИ вызвала достоверное снижение концентрации глобулинов, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови у животных группы «Бег–ФПИ» по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,05$). Выявленные различия находятся в пределах колебаний физиологической нормы для крыс данной линии и данного

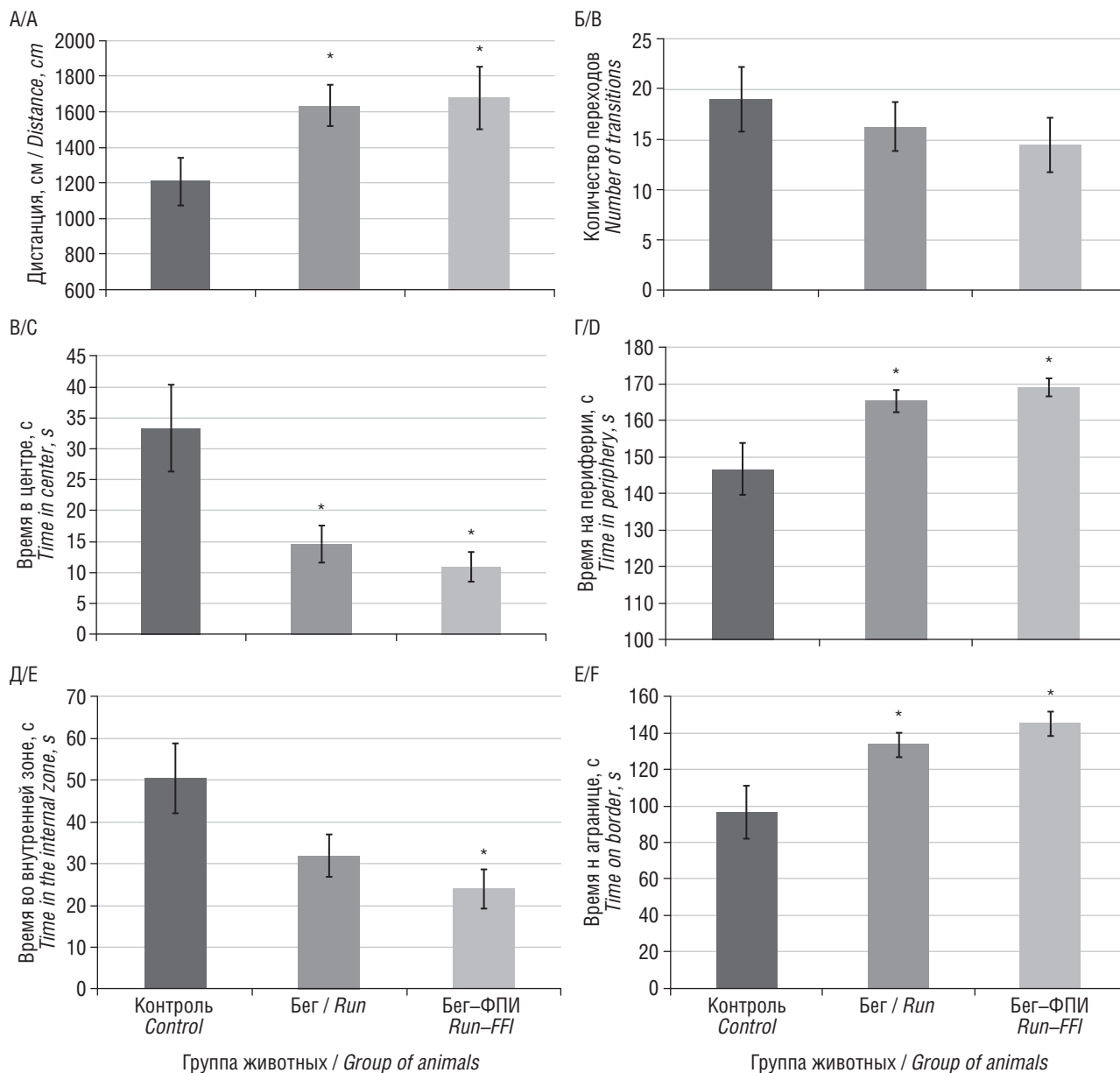


Рис. 4. Результаты теста «Открытое поле»

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных группы «Контроль».

Fig. 4. "Open Field" test results

* – differences are significant against Control group ($p < 0.05$).

возраста [28]. Физическая нагрузка у животных группы «Бег» приводила к достоверному снижению активности каталазы в крови по сравнению с контрольной группой. В то же время в группе «Бег-ФПИ» активность фермента оставалась на уровне значений контрольных животных, что, по-видимому, свидетельствует о некотором снижении окислительного стресса в организме крыс на фоне физической нагрузки.

Интенсивная мышечная работа у крыс группы «Бег» в сравнении с группой контроля способствовала

достоверному повышению на 19% экскреции с мочой мочевины в результате усиленного дезаминирования аминокислот и образования избыточного аммиака, являющегося как центральным, так и периферическим фактором возникновения усталости, вызванной физической нагрузкой [29]. Потребление крысами ФПИ возвращало данный показатель к уровню контрольных животных.

На рис. 5 представлены результаты определения концентрации кортикостерона в сыворотке крови животных и суточной экскреции простагландина E2 с мочой.

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови и мочи животных

Table 2. Biochemical parameters of blood and urine of rats

Показатель Parameter	Группа животных / Animal group		
	Контроль / Control	Бег / Run	Бег-ФПИ / Run-FFI
Сыворотка крови Blood serum			
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	0,68±0,06	0,70±0,04	0,69±0,04
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	0,21±0,02	0,20±0,03	0,18±0,02
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,27±0,16	1,08±0,11	0,92±0,08*
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L	2,14±0,13	1,88±0,11	1,87±0,10
Глобулины, ммоль/л / Globulins, mmol/l	30,9±0,5	31,1±0,8	29,5±0,5*
АЛТ, ммоль/л / ALT, mmol/L	63,4±6,2	59,0±7,6	57,2±4,0
АСТ, ммоль/л / AST, mmol/L	157±29	164±17	221±20 [#]
Билирубин общий, ммоль/л Total bilirubin, mmol/L	5,15±0,56	4,36±0,26	5,01±0,66
Щелочная фосфатаза, ед/л Alkaline phosphatase, units/L	202±16	246±29	238±18
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	5,07±0,23	4,79±0,28	4,27±0,14*
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, μmol/L	133±10	107±11	102±6*
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	38,4±2,2	38,3±1,4	37,3±1,7
Каталаза, нмоль/мин на 1 мл Catalase, nmol/min per 1 ml	130±3	118±4*	125±3 [#]
Суточная экскреция с мочой, мкг Daily urine excretion, μg			
Кальций / Calcium	7,78±1,11	6,38±0,83	6,75±0,77
Креатинин / Creatinine	62895±1790	67826±2546	61797±2207
Магний / Magnesium	18,6±1,5	23,4±2,3	26,2±4,0
Мочевая кислота / Uric acid	22377±939	22077±981	21876±1461
Мочевина / Urea	4858±317	5774±275*	4827±341 [#]
Фосфор / Phosphorus	643±38	681±31	640±44

Примечание. Статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных группы: * – «Контроль»; # – «Бег».

Note. Differences are significant ($p < 0.05$): * – against Control group; # – against Run group.

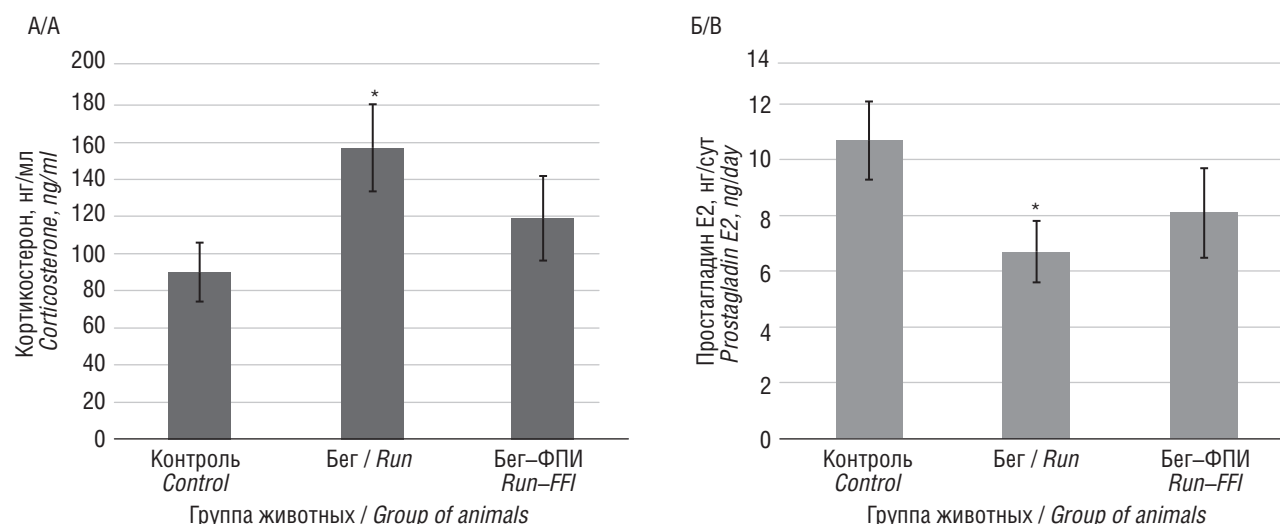


Рис. 5. Концентрация кортикостерона в сыворотке крови крыс (А) и суточная экскреция с мочой простагландина E2 (Б)

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных группы «Контроль».

Fig. 5. Blood corticosterone level (A) and daily urine excretion of prostaglandin E2 (B)

* – differences are significant against Control group ($p < 0.05$).

Потребление животными ФПИ, содержащего фитостероиды и полифенолы, оказало влияние на баланс основного маркера стресса крыс – кортикостерона: препятствовало увеличению концентрации кортикостерона в крови и снижению суточной экскреции с мочой простагландина E2, статистически значимо ($p < 0,05$) отличающихся у животных группы «Бег» на фоне истощающей физической нагрузки от показателей животных группы «Контроль».

На рис. 6 представлены результаты определения суточной экскреции дофамина с мочой.

Потребление ФПИ способствовало статистически значимому повышению у крыс в группе «Бег–ФПИ» суточной экскреции дофамина с мочой по сравнению с его выведением у животных групп «Бег» и «Контроль». Стимулировать почечную экскрецию дофамина могут различные потребляемые пищевые продукты, содержащие предшественник дофамина – L-дигидроксифенилаланин, увеличивающий выработку дофамина почками [30]. Псевдозлаковые культуры богаты беталаинами – образованными из тирозина азотсодержащими пигментами и являющимися предшественниками L-дигидроксифенилаланина [31, 32]. Киноа в свою очередь содержит беталаины – бетацианины, такие как бетанин и изобетанин в диапазоне 1,5–61 мг на 1 кг зерна [32].

Заключение

Результаты проведенного *in vivo* исследования продемонстрировали адаптогенные свойства разработанного ФПИ в ответ на стресс, вызванный ежедневными умеренными физическими нагрузками с последующей разовой истощающей нагрузкой на беговой дорожке. Ежедневное потребление крысами ФПИ в составе рациона в рамках настоящей 36-дневной модели повышенных физических энергозатрат оказало положительное

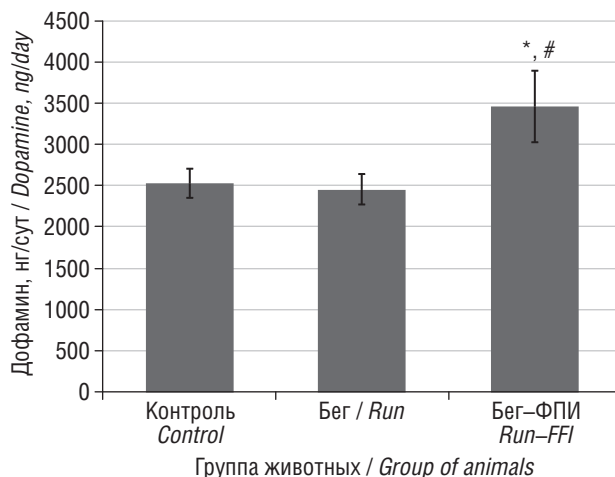


Рис. 6. Суточная экскреция дофамина с мочой крыс на 36-й день эксперимента

Статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных группы: * – «Контроль»; # – «Бег».

Fig. 6. Daily urine dopamine excretion on the 36th day of the experiment

* – differences are significant ($p < 0.05$) against Control group; # – differences are significant ($p < 0.05$) against Run group.

влияние на целый ряд биохимических показателей, характеризующих метаболические изменения на фоне физических нагрузок, и состояние стресса.

Новые сведения о биологическом действии разработанного ФПИ на адаптационный потенциал лабораторных животных послужат экспериментальным обоснованием для его включения в составы специализированных пищевых продуктов, предназначенных для питания лиц, чья профессиональная деятельность связана с особыми (повышенными) нагрузками, с вредными условиями труда и/или проживающих и работающих в неблагоприятных климатических условиях.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация):

Шипелин Владимир Александрович (Vladimir A. Shipelin) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0015-8735>

Бирюлина Надежда Александровна (Nadezhda A. Biryulina) – лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: biryulina_nadezhda@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4143-9066>

Сидорова Юлия Сергеевна (Yulia S. Sidorova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>

Петров Никита Александрович (Nikita A. Petrov) – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: petrov-nikita-y@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9755-6002>

Зорин Сергей Николаевич (Sergey N. Zorin) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: zorin@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2689-6098>

Мазо Владимир Кимович (Vladimir K. Mazo) – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: mazo@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3237-7967>

Бессонов Владимир Владимирович (Vladimir V. Bessonov) – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов

E-mail: bessonov@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3587-5347>

Литература

- Head K.A., Kelly G.S. Nutrients and botanicals for treatment of stress: adrenal fatigue, neurotransmitter imbalance, anxiety, and restless sleep // *Altern. Med. Rev.* 2009. Vol. 14, N 2. P. 114–140.
- Özdemir Z., Bildziukevich U., Wimmerová M., Macůrková A., Lovecká P., Wimmer Z. Plant adaptogens: natural medicaments for 21st century? // *ChemistrySelect.* 2018. Vol. 3. P. 2196–2214. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.201702682>
- Das N., Mishra S.K., Bishayee A., Ali E.S., Bishayee A. The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: an updated review // *Acta Pharm. Sin. B.* 2021. Vol. 11, N 7. P. 1740–1766. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.012>
- Ren G., Teng C., Fan X., Guo S., Zhao G., Zhang L. et al. Nutrient composition, functional activity and industrial applications of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) // *Food Chem.* 2023. Vol. 410. Article ID 135290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135290>
- Shahbaz M., Raza N., Islam M., Imran M., Ahmad I., Meyyazhagan A. et al. The nutraceutical properties and health benefits of pseudocereals: a comprehensive treatise // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2023. Vol. 63, N 29. P. 10 217–10 229. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2071205>
- Filho A.M., Pirozi M.R., Borges J.T., Pinheiro Sant'Ana H.M., Chaves J.B., Coimbra J.S. Quinoa: nutritional, functional, and antinutritional aspects // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57, N 8. P. 1618–1630. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1001811>
- Li Y., Feng Z., Wu T., You H., Wang W., Liu X. et al. Quinoa peptides alleviate obesity in mice induced by a high-fat diet via regulating of the PPAR- α/γ signaling pathway and gut microbiota // *Mol. Nutr. Food Res.* 2023. Vol. 67, N 22. Article ID e2300258. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.202300258>
- Ng C.Y., Wang M. The functional ingredients of quinoa (*Chenopodium quinoa*) and physiological effects of consuming quinoa: a review // *Food Front.* 2021. Vol. 2. P. 329–356. DOI: <https://doi.org/10.1002/fft2.109>
- Zorin S.N., Petrov N.A., Bokov D.O., Bessonov V.V. Quinoa grains (*Chenopodium quinoa* Willd.) – a source of protein and biologically active substances // *Res. J. Pharm. Technol.* 2021. Vol. 14, N 11. P. 5781–5784. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.01005>
- Liu Y., Liu J., Kong Z., Huan X., Li L., Zhang P. et al. Transcriptomics and metabolomics analyses of the mechanism of flavonoid synthesis in seeds of differently colored quinoa strains // *Genomics.* 2022. Vol. 114, N 1. P. 138–148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.11.030>
- Lin M., Han P., Li Y., Wang W., Lai D., Zhou L. Quinoa secondary metabolites and their biological activities or functions // *Molecules.* 2019. Vol. 24, N 13. P. 2512. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24132512>
- Liu P.J., Hu Y.S., Wang M.J., Kang L. Nutrient weight against sarcopenia: regulation of the IGF-1/PI3K/Akt/FOXO pathway in quinoa metabolites // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021. Vol. 61. P. 136–141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.10.001>
- Yoon B.H., Jung J.W., Lee J.J., Cho Y.W., Jang C.G., Jin C. et al. Anxiolytic-like effects of synaptic acid in mice // *Life Sci.* 2007. Vol. 81, N 3. P. 234–240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.007>
- Franco R.R., de Almeida Takata L., Chagas K., Justino A.B., Saraiva A.L., Goulart L.R. et al. A 20-hydroxyecdysone-enriched fraction from *Pfaffia glomerata* (Spreng.) pedersen roots alleviates stress, anxiety, and depression in mice // *J. Ethnopharmacol.* 2021. Vol. 267. Article ID 113599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113599>
- Sidorova Y.S., Shipelin V.A., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K. Anxiolytic and antioxidant effect of phytoecdysteroids and polyphenols from *Chenopodium quinoa* on an in vivo restraint stress model // *Molecules.* 2022. Vol. 27, N 24. Article ID 9003. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27249003>
- Dougherty J.P., Springer D.A., Gershengorn M.C. The treadmill fatigue test: a simple, high-throughput assay of fatigue-like behavior for the mouse // *J. Vis. Exp.* 2016. Vol. 111. Article ID 54052. DOI: <https://doi.org/10.3791/54052>
- Zorin S.N., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Perova I.B., Malinkin A.D., Bokov D.O. et al. A new functional food ingredient enriched by Phytoecdysteroids and Polyphenols from quinoa grains (*Chenopodium quinoa* Willd.) // *Res. J. Pharm. Technol.* 2021. Vol. 14, N 8. P. 4321–4328. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00750>
- Reeves P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet // *J. Nutr.* 1997. Vol. 127, N 5. Suppl. P. 838S–841S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.838s>
- Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory animals. *Guide Laboratory for the Care and Use of Animals.* Washington, DC : National Academies Press (US), 2011. ISBN 978-0-309-15400-0.
- Sharanova N.E., Kirbaeva N.V., Toropygin I.Y., Khryapova E.V., Koplik E.V., Soto C.K. et al. Effect of acute emotional stress on proteomic profile of selected brain areas and lysosomal proteolysis in rats with different behavioral activity // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 161. P. 355–358. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3413-3>
- Apyratin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V. et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats // *Physiol. Rep.* 2019. Vol. 7. Article ID e13987. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
- de Souza R.F., Augusto R.L., de Moraes S.R.A., de Souza F.B., Gonçalves L.V.D.P., Pereira D.D. et al. Ultra-endurance associated with moderate exercise in rats induces cerebellar oxidative stress and impairs reactive GFAP isoform profile // *Front. Mol. Neurosci.* 2020. Vol. 13. P. 157. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00157>
- Dinan L., Dioh W., Veillet S., Lafont R. 20-hydroxyecdysone, from plant extracts to clinical use: therapeutic potential for the treatment of neuromuscular, cardio-metabolic and respiratory diseases // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9, N 5. P. 492. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050492>
- Apyratin S.A., Shipelin V.A., Sidorova Y.S., Petrov N.A., Gmoshinskii I.V., Nikityuk D.B. Interspecific differences in behavioral responses and neuromotorics between laboratory rodents receiving rations with easily digested carbohydrates // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. Vol. 165, N 1. P. 5–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4086-x>
- Mzhelskaya K.V., Shipelin V.A., Shumakova A.A., Musaeva A.D., Soto J.S., Riger N.A. et al. Effects of quercetin on the neuromotor function and behavioral responses of Wistar and Zucker rats fed a high-fat and high-carbohydrate diet // *Behav. Brain Res.* 2020. Vol. 378. Article ID 112270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112270>
- Foright R.M., Johnson G.C., Kahn D., Charleston C.A., Presby D.M., Bouchet C.A. et al. Compensatory eating behaviors in male and female rats in response to exercise training // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2020. Vol. 319, N 2. P. R171–R183. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00259.2019>
- Erta M., Quintana A., Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system // *Int. J. Biol. Sci.* 2012. Vol. 8, N 9. P. 1254–1266. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.4679>
- Войтенко Н.Г. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: крысы // *Лабораторные животные для научных исследований.* 2020. № 1. С. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-06>
- Chen S., Minegishi Y., Hasumura T., Shimotoyodome A., Ota N. Involvement of ammonia metabolism in the improvement of endurance

- performance by tea catechins in mice // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. Article ID 6065. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63139-9>
30. Qaddumi W.N., Jose P.A. The role of the renal dopaminergic system and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, N 2. P. 139. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020139>
31. Feng Y., Yan X., Guo F., Wang S., Liu Z., Long W. Identification, expression analysis of quinoa betalain biosynthesis genes and their role in seed germination and cold stress // *Plant Signal. Behav.* 2023. Vol. 18, N 1. Article ID 2250891. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592324.2023.2250891>
32. Jan N., Hussain S.Z., Naseer B., Bhat T.A. Amaranth and quinoa as potential nutraceuticals: a review of anti-nutritional factors, health benefits and their applications in food, medicinal and cosmetic sectors // *Food Chem.* 2023. Vol. 18. Article ID 100687 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100687>

References

1. Head K.A., Kelly G.S. Nutrients and botanicals for treatment of stress: adrenal fatigue, neurotransmitter imbalance, anxiety, and restless sleep. *Altern Med Rev.* 2009; 14 (2): 114–40.
2. Özdemir Z., Bildziukevich U., Wimmerová M., Macůrková A., Lovocká P., Wimmer Z. Plant adaptogens: natural medicaments for 21st century? *ChemistrySelect.* 2018; 3: 2196–214. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.201702682>
3. Das N., Mishra S.K., Bishayee A., Ali E.S., Bishayee A. The phytochemical, biological, and medicinal attributes of phytoecdysteroids: an updated review. *Acta Pharm Sin B.* 2021; 11 (7): 1740–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.012>
4. Ren G., Teng C., Fan X., Guo S., Zhao G., Zhang L., et al. Nutrient composition, functional activity and industrial applications of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Food Chem.* 2023; 410: 135290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135290>
5. Shahbaz M., Raza N., Islam M., Imran M., Ahmad I., Meyyazhagan A., et al. The nutraceutical properties and health benefits of pseudocereals: a comprehensive treatise. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023; 63 (29): 10 217–29. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2071205>
6. Filho A.M., Pirozi M.R., Borges J.T., Pinheiro Sant'Ana H.M., Chaves J.B., Coimbra J.S. Quinoa: nutritional, functional, and antinutritional aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57 (8): 1618–30. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1001811>
7. Li Y., Feng Z., Wu T., You H., Wang W., Liu X., et al. Quinoa peptides alleviate obesity in mice induced by a high-fat diet via regulating of the PPAR- α/γ signaling pathway and gut microbiota. *Mol Nutr Food Res.* 2023; 67 (22): e2300258. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.202300258>
8. Ng C.Y., Wang M. The functional ingredients of quinoa (*Chenopodium quinoa*) and physiological effects of consuming quinoa: a review. *Food Front.* 2021; 2: 329–56. DOI: <https://doi.org/10.1002/fft2.109>
9. Zorin S.N., Petrov N.A., Bokov D.O., Bessonov V.V. Quinoa grains (*Chenopodium quinoa* Willd.) – a source of protein and biologically active substances. *Res J Pharm Technol.* 2021; 14 (11): 5781–4. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.01005>
10. Liu Y., Liu J., Kong Z., Huan X., Li L., Zhang P., et al. Transcriptomics and metabolomics analyses of the mechanism of flavonoid synthesis in seeds of differently colored quinoa strains. *Genomics.* 2022; 114 (1): 138–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.11.030>
11. Lin M., Han P., Li Y., Wang W., Lai D., Zhou L. Quinoa secondary metabolites and their biological activities or functions. *Molecules.* 2019; 24 (13): 2512. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24132512>
12. Liu P.J., Hu Y.S., Wang M.J., Kang L. Nutrient weight against sarcopenia: regulation of the IGF-1/PI3K/Akt/FOXO pathway in quinoa metabolites. *Curr Opin Pharmacol.* 2021; 61: 136–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.10.001>
13. Yoon B.H., Jung J.W., Lee J.J., Cho Y.W., Jang C.G., Jin C., et al. Anxiolytic-like effects of sinapic acid in mice. *Life Sci.* 2007; 81 (3): 234–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.007>
14. Franco R.R., de Almeida Takata L., Chagas K., Justino A.B., Saraiwa A.L., Goulart L.R., et al. A 20-hydroxyecdysone-enriched fraction from *Pfaffia glomerata* (Spreng.) pedersen roots alleviates stress, anxiety, and depression in mice. *J Ethnopharmacol.* 2021; 267: 113599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113599>
15. Sidorova Y.S., Shipelin V.A., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K. Anxiolytic and antioxidant effect of phytoecdysteroids and polyphenols from *Chenopodium quinoa* on an in vivo restraint stress model. *Molecules.* 2022; 27 (24): 9003. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27249003>
16. Dougherty J.P., Springer D.A., Gershengorn M.C. The treadmill fatigue test: a simple, high-throughput assay of fatigue-like behavior for the mouse. *J Vis Exp.* 2016; 111: 54052. DOI: <https://doi.org/10.3791/54052>
17. Zorin S.N., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Perova I.B., Malinkin A.D., Bokov D.O., et al. A new functional food ingredient enriched by Phytoecdysteroids and Polyphenols from quinoa grains (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Res J Pharm Technol.* 2021; 14 (8): 4321–8. DOI: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00750>
18. Reeves P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *J Nutr.* 1997; 127 (5 suppl): 838S–41S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.838s>
19. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory animals. *Guide Laboratory for the Care and Use of Animals.* Washington, DC: National Academies Press (US), 2011. ISBN 978-0-309-15400-0.
20. Sharanova N.E., Kirbaeva N.V., Toropygin I.Y., Khryapova E.V., Koplík E.V., Soto C.K., et al. Effect of acute emotional stress on proteomic profile of selected brain areas and lysosomal proteolysis in rats with different behavioral activity. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 161: 355–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3413-3>
21. Apryatin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V., et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiol Rep.* 2019; 7: e13987. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
22. de Souza R.F., Augusto R.L., de Moraes S.R.A., de Souza F.B., Gonçalves L.V.D.P., Pereira D.D., et al. Ultra-endurance associated with moderate exercise in rats induces cerebellar oxidative stress and impairs reactive GFAP isoform profile. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13: 157. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00157>
23. Dinan L., Diah W., Veillet S., Lafont R. 20-hydroxyecdysone, from plant extracts to clinical use: therapeutic potential for the treatment of neuromuscular, cardio-metabolic and respiratory diseases. *Biomedicines.* 2021; 9 (5): 492. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050492>
24. Apryatin S.A., Shipelin V.A., Sidorova Y.S., Petrov N.A., Gmshinskii I.V., Nikityuk D.B. Interspecific differences in behavioral responses and neuromotorics between laboratory rodents receiving rations with easily digested carbohydrates. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 165 (1): 5–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4086-x>
25. Mzhelskaya K.V., Shipelin V.A., Shumakova A.A., Musaeva A.D., Soto J.S., Riger N.A., et al. Effects of quercetin on the neuromotor function and behavioral responses of Wistar and Zucker rats fed a high-fat and high-carbohydrate diet. *Behav Brain Res.* 2020; 378: 112270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112270>
26. Foright R.M., Johnson G.C., Kahn D., Charleston C.A., Presby D.M., Bouchet C.A., et al. Compensatory eating behaviors in male and female rats in response to exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020; 319 (2): R171–83. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00259.2019>
27. Erta M., Quintana A., Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci.* 2012; 8 (9): 1254–66. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.4679>
28. Voytenko N.G. Variability of biochemical blood parameters and establishment of reference intervals in preclinical studies. Report 1: rats. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy [Laboratory Animals for Scientific Research]*. 2020; (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-06> (in Russian)
29. Chen S., Minegishi Y., Hasumura T., Shimotoyodome A., Ota N. Involvement of ammonia metabolism in the improvement of endurance performance by tea catechins in mice. *Sci Rep.* 2020; 10: 6065. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63139-9>
30. Qaddumi W.N., Jose P.A. The role of the renal dopaminergic system and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Biomedicines.* 2021; 9 (2): 139. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020139>
31. Feng Y., Yan X., Guo F., Wang S., Liu Z., Long W. Identification, expression analysis of quinoa betalain biosynthesis genes and their role in seed germination and cold stress. *Plant Signal Behav.* 2023; 18 (1): 2250891. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592324.2023.2250891>
32. Jan N., Hussain S.Z., Naseer B., Bhat T.A. Amaranth and quinoa as potential nutraceuticals: a review of anti-nutritional factors, health benefits and their applications in food, medicinal and cosmetic sectors. *Food Chem.* 2023; 18: 100687 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100687>

Для корреспонденции

Вржесинская Оксана Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-30
 E-mail: vr.oksana@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-8973-8153>

Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сидорова Ю.С., Бирюлина Н.А., Жилинская Н.В.

Влияние хронического иммобилизационного стресса у крыс, получающих различные рационы, на обеспеченность витаминами

Influence of chronic immobilization stress on vitamin status in rats fed different diets

Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Sidorova Yu.S., Biryulina N.A., Zhilinskaya N.V.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

Влияние широко распространенного в современных условиях стрессорного фактора на обеспеченность организма витаминами изучено недостаточно. При этом негативное стрессорное воздействие может усугубляться на фоне нерационального питания, которое в свою очередь оказывает влияние на витаминный статус организма.

Финансирование. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (FGMF-2022-0002).

Конфликт интересов. Вржесинская О.А. является научным редактором и ответственным секретарем редакции журнала, остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Сидорова Ю.С.; сбор данных – Сидорова Ю.С., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Бирюлина Н.А.; анализ полученных данных – Бекетова Н.А., Вржесинская О.А.; написание текста – Вржесинская О.А., Бекетова Н.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Гусевой Г.В. за определение биохимических показателей крови, Леоненко С.Н. за помощь при проведении аналитического определения витаминов группы В; Мазо В.К. – за ценные советы при проведении эксперимента.

Для цитирования: Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сидорова Ю.С., Бирюлина Н.А., Жилинская Н.В. Влияние хронического иммобилизационного стресса у крыс, получающих различные рационы, на обеспеченность витаминами // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 92–102. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-92-102>

Статья поступила в редакцию 08.11.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. The research was carried out with funds from a subsidy for the implementation of a state task (FGMF-2022-0002).

Conflict of interest. Vrzhesinskaya O.A. is a scientific editor and executive secretary of the journal's editorial board; the other authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Sidorova Yu.S.; data collection – Sidorova Yu.S., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Biryulina N.A.; analysis of the results data – Beketova N.A., Vrzhesinskaya O.A.; writing the text – Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A. – editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the employees of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety Guseva G.V. for determining biochemical blood parameters, Leonenko S.N. for assistance in the analytical determination of B vitamins, Mazo V.K. for valuable advice during the experiment.

For citation: Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Sidorova Yu.S., Biryulina N.A., Zhilinskaya N.V. Influence of chronic immobilization stress on vitamin status in rats fed different diets. Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 92–102. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-92-102> (in Russian)

Received 08.11.2023. **Accepted** 19.01.2024.

В связи с этим **целью** работы было оценить влияние хронической иммобилизации на обеспеченность витаминами крыс при адекватном и повышенном содержании жира, сахара и холестерина в рационе.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 37 растущих крысах-самцах стока Вистар с исходной массой тела 45 ± 5 г, разделенных на 4 группы. Животные 1-й (контроль) и 2-й групп в течение 92 сут получали полноценный полусинтетический рацион (ППСР) (20% белка, 10% жира, 58% углеводов в виде крахмала, 384 ккал/100 г). Уровень всех витаминов и минеральных веществ в рационах крыс соответствовал адекватному для растущих крыс. Крысы 3-й и 4-й групп получали высококалорийный – высокоуглеводный рацион (ВЖВУР) (20% белка, 28% жира, 2% холестерина, 18% углеводов в виде крахмала, 20% сахарозы, 511 ккал/100 г). Животных 2-й и 4-й групп подвергали ежедневной 90-минутной иммобилизации. Концентрацию витаминов А (ретинол и пальмитат ретинола) и Е (α -токоферол) в сыворотке крови и лиофильно высушенной печени крыс определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, витамины В₁ и В₂ в печени и моче, а также рибофлавин в сыворотке крови и 4-пиридоксоловую кислоту в моче – флуориметрически. Биохимические показатели сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе, в печени определяли общее содержание жира, триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС).

Результаты. Замена ППСР на ВЖВУР, как на фоне иммобилизации, так и без нее сопровождалась увеличением массы печени в 1,8–2,0 раза, содержания в ней жира – в 2,6–3,3 раза, ХС – в 32,6–35,3 раза и ТГ – в 33,0–57,6 раза ($p \leq 0,001$), а также ростом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 1,7–2,0 раза ($p \leq 0,01$), увеличением концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в 5,4 раза ($p \leq 0,05$) и коэффициента атерогенности – в 2,5 раза ($p < 0,01$), снижением концентрации креатинина, мочевины ($p \leq 0,05$) в сыворотке крови. Иммобилизация сопровождалась снижением массы тела, печени и жира в печени крыс, содержащихся как на ППСР, так и на ВЖВУР ($p < 0,05$), но не повлияла на биохимические показатели сыворотки крови, за исключением увеличения активности АЛТ. Если при иммобилизации на фоне ППСР активность щелочной фосфатазы не изменялась, то на фоне высококалорийного рациона снижалась на 37,5% ($p \leq 0,05$ от контроля) при ее возрастании на фоне стресса на 78,7% ($p \leq 0,01$) по сравнению с показателем крыс 3-й группы. Иммобилизация крыс, получавших ППСР, сопровождалась повышением как абсолютной, так и соотношенной с уровнем ХС и ТГ концентрации α -токоферола в сыворотке крови на 26,0–57,5% ($p < 0,05$), при одновременном снижении его содержания в печени в расчете на 1 г влажной ткани на 22,1% ($p = 0,041$) относительно показателей интактных животных. Иммобилизация снижала уровень ретинола пальмитата в печени в 2,3 раза ($p < 0,01$), но не влияла на уровень ретинола в сыворотке крови. При этом показатели обеспеченности витаминами группы В (содержание витаминов В₁ и В₂ в печени в расчете как на 1 г влажной ткани, так и на целый орган, концентрация рибофлавина в сыворотке крови, выведение рибофлавина и 4-пиридоксоловой кислоты с мочой) не изменялись, за исключением экскреции тиамина с мочой, которая оказалась сниженной по сравнению с контролем на 38,8%. У крыс, получавших ВЖВУР, иммобилизация не оказала дополнительного влияния на обеспеченность витаминами А и Е. Содержание витаминов В₁ и В₂ в печени в пересчете на целый орган оказалось сниженным на 14,0–26,7% относительно показателя животных 3-й группы, не подвергавшихся хронической иммобилизации, только вследствие различия массы печени у животных этих групп.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что хронический стресс оказывает негативное влияние на витаминный статус организма, ухудшая обеспеченность витаминами А, Е и В, и обосновывают целесообразность изучения механизмов данного воздействия с целью разработки перспективных витаминных комплексов для лечения и профилактики заболеваний, вызванных длительным стрессом.

Ключевые слова: витамины; крысы; стресс; иммобилизация; печень; рацион; обеспеченность

The influence of a stress factor, widespread in modern conditions, on the vitamin status has not been studied enough. At the same time, the negative stress impact can be aggravated against the background of unhealthy nutrition, which in turn affects the vitamin status of the organism.

In this regard, the goal of the research was to evaluate the effect of chronic restrict stress on the vitamin supply in rats fed a diet with adequate and increased content of fat, sugar and cholesterol.

Material and methods. The experiment was carried out on 37 growing male Wistar rats (initial body weight of 45 ± 5 g) divided into 4 groups. Animals of the 1st (control) and the 2nd groups received a complete semi-synthetic diet (CSSD) (20% protein, 10% fat, 58% carbohydrates in the form of starch, 384 kcal/100 g) for 92 days. The levels of all vitamins and mineral elements in the rats' diets were adequate for growing rats. Rats of the 3rd and the 4th groups were fed a high-calorie, high-fat high-carbohydrate diet (HFHCD) (20% protein, 28% fat, 2% cholesterol, 18% carbohydrates in the form of starch, 20% sucrose, 511 kcal/100 g). Animals of groups 2 and 4 were subjected to daily 90-minute immobilization. The concentration of vitamins A (retinol and retinol palmitate) and E (α -tocopherol) in the blood serum and liver were determined by high-performance liquid chromatography, vitamins В₁ and В₂ in the liver and urine, as well as riboflavin in the blood serum and 4-pyridoxic acid (4-PA) in urine were determined by fluorimetric methods. Biochemical parameters of blood serum were determined on a biochemical analyzer; the total content of fat, triglycerides (TG) and cholesterol (CH) was determined in the liver.

Results. Replacing CSSD with HFHCD, both under restraint stress and without, was accompanied by an increase in liver weight by 1.8–2.0 fold, in its fat content by 2.6–3.3 fold, cholesterol by 32.6–35.3 fold and TG – by 33.0–57.6 fold ($p \leq 0.001$). An increase in alanine aminotransferase (ALT) activity by 1.7–2.0 fold ($p \leq 0.01$), in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level by 5.4 fold ($p \leq 0.05$) and the atherogenic coefficient by 2.5 fold ($p < 0.01$) as well as a decrease in creatinine and urea level ($p \leq 0.05$) in blood serum were revealed. Immobilization was accompanied by a decrease in body weight, liver and liver fat in rats fed both CSSD and HFHCD ($p < 0.05$), but didn't affect the blood serum biochemical parameters, with the exception of an increase in ALT activity. If the activity of alkaline phosphatase (ALP) did not change during immobilization of rats fed the CSSD, then in animals fed the high-calorie diet it decreased by 37.5% ($p \leq 0.05$ from the control) under its increase against the background of restrict stress by 78.7% ($p \leq 0.01$) compared to the indicator of rats of the 3rd group. Immobilization of rats treated with CSSD was accompanied by an increase in both absolute serum α -tocopherol level and concentration correlated with the level of cholesterol and triglycerides by 26.0–57.5% ($p < 0.05$), with a simultaneous decrease in its content in the liver per 1 g of wet tissue by 22.1% ($p = 0.041$) relative to the indicators of intact animals. Immobilization reduced the level of retinol palmitate in the liver by 2.3 times ($p < 0.01$), but did not affect retinol

level in the blood serum. At the same time, indicators of B vitamin status (the content of vitamins B₁ and B₂ in the liver per 1 g of wet tissue and per organ, blood serum riboflavin level, urinary excretion of riboflavin and 4-PA) did not change, with the exception of thiamine urinary excretion, which reduced compared to the control by 38.8%. In rats fed HFHCD, immobilization had no additional effect on the supply with vitamins A and E. The content of vitamins B₁ and B₂ in the liver in terms of the whole organ was reduced by 14.0–26.7% relative to the indicator in animals of the 3rd group, not subjected to chronic stress, only due to differences in liver weight in animals of these groups.

Conclusion. The data obtained indicate that chronic stress has a negative effect on the vitamin status of the body, worsening the supply with vitamins A, E and B₁, and substantiate the feasibility of studying the mechanisms of this effect in order to develop effective vitamin complexes for the treatment and prevention of diseases caused by long-term stress.

Keywords: vitamins; rats; stress; restraint stress; immobilization; liver; diet; supply

По данным исследования ЭССЕ-РФЗ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование), российская популяция характеризуется высокой распространенностью психоэмоционального стресса; причем у каждого 5-го (20,3%) отмечается его высокий уровень [1].

Для изучения физиологических реакций, вызванных состоянием хронического психоэмоционального напряжения, традиционно используют модель принудительного ограничения свободного движения животного (иммобилизация). Одним из негативных последствий стресса является усиление продуцирования активных форм кислорода, что сопровождается функциональными и структурными повреждениями клеток и тканей [2–4]. Длительный стресс увеличивает метаболические потребности организма; при незначительном дефиците в рационе микронутриентов стресс может усугубить этот дефицит [5].

Имеются данные об антистрессорном и антиоксидантном эффекте применения некоторых витаминов при иммобилизации: комбинация триптофана и никотиновой кислоты понижала уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и увеличивала антиокислительную активность в головном мозге крыс [6]; инъекции витамина Е предотвращали снижение уровня глутатиона и тиоловых групп в печени и сыворотке крови крыс [3]; предварительное внутрибрюшинное введение α-токоферола ацетата в течение 5 сут в дозе 25 и 50 мг/кг дозозависимо предотвращало индуцированные иммобилизационным односторонним стрессом нейроповеденческие изменения («Приподнятый крестообразный лабиринт») и изменения маркеров окислительного стресса в головном мозге: повышение уровня малонового диальдегида, снижение уровня восстановленного глутатиона, активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД) [7].

Дополнительное обогащение рациона крыс Sprague Dawley витамином Е индивидуально или в сочетании с аскорбиновой кислотой в течение 1 мес предотвращало снижение уровня тестостерона, а также повышение уровня кортикостерона после 6-часовой иммобилизации, при этом не оказывая влияния на повышенный уровень норадреналина [8].

Постстрессорное пероральное введение витамина Е (15 мг/кг массы тела) оказалось более эффективным в предотвращении индуцированного 6-часовым иммобилизационным стрессом уменьшения активности СОД, γ-глутамилтрансферазы, КАТ, уровня восстановленного

глутатиона и повышения уровня продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в гомогенатах головного мозга [9] и снижения активности СОД, γ-глутамилтрансферазы, КАТ и увеличения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови [10] крыс по сравнению с введением этого витамина до стресса или использованием витаминов А или С в той же дозе, а сочетанное введение витаминов Е и С не сопровождалось каким-либо дополнительным антиоксидантным эффектом.

Сочетанный прием витаминов С и Е (7 и 5 мг/кг массы тела соответственно) с питьевой водой сразу после стрессового воздействия в течение 4 нед сопровождался статистически значимым уменьшением роста концентрации кортизола в сыворотке крови крыс, подвергавшихся в течение этого времени хроническому стрессу разной природы (включая иммобилизацию), и при этом способствовал повышению концентрации тестостерона в крови [11].

У крыс, подвергавшихся стрессу в течение 3 нед, витамин D (до 10 мкг/кг массы тела) снижал уровни кортикостерона, увеличивал активность СОД и глутатионпероксидазы и уменьшал уровни интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α в гиппокампе и префронтальной коре крыс [12]. Ежедневное введение в течение 14 сут крысам активной формы витамина D [1α,25(OH)₂D₃, 500 МЕ/кг массы тела] на фоне хронического стресса, связанного с 150-минутным ограничением движения, сопровождалось снижением уровня кортизола в сыворотке крови, повышением в ткани толстой кишки (дистальный отдел) уровня интерлейкина-10 и экспрессии аденозинмонофосфат протеинкиназы [13]. В другом исследовании показано, что как после острого стресса (однократная 6-часовая иммобилизация), так и после 3 дней повторного стресса у крыс-самцов Вистар в возрасте 7–8 нед уровень в плазме крови 25(OH)D и в большей степени 1,25(OH)₂D был повышен на фоне усиления экспрессии микроРНК рецептора витамина D после 3 дней и экспрессии в печени Сур27a1 (единственного митохондриального фермента, проявляющего 25-гидроксилазную активность) в оба срока. При этом экспрессия основной печеночной 25-гидроксилазы, ответственной за гидроксилирование исходного витамина D в 25(OH)D (микросомальной Сур2r1), оказалась сниженной на 3-й день иммобилизационного стресса [14].

Дополнительное пероральное введение крысам тиамина гидрохлорида (10 мг/кг массы тела) через день

в течение 30 сут оказало защитное действие от хронического иммобилизационного стресса (ежедневно 2 ч в течение последних 10 дней) посредством восстановления содержания ацетилхолина в сыворотке крови и частично в мозге (наряду с уровнем BDNF – нейротрофического фактора головного мозга); сопровождалось повышением двигательной активности и снижением тревожности, оцениваемых в тесте «Открытое поле», до уровня контрольных животных [15].

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности применения витаминов и их комплексов в ликвидации негативных последствий психозмоционального стресса. Однако его влияние на обеспеченность организма витаминами, особенно на фоне нерационального питания, изучено недостаточно.

Отклонения от принципов здорового питания, в том числе повышенное потребление жира, включая насыщенные жирные кислоты, добавленного сахара и холестерина (ХС) в настоящее время характерно для рациона питания различных групп населения РФ [16, 17]. Следует иметь в виду, что высокожировой и высокоуглеводный рацион не только способствует развитию метаболического синдрома, но и может оказывать влияние на витаминный статус организма.

В экспериментах *in vivo* было показано, что потребление грызунами в течение 63 сут высокожирового рациона (30% от массы сухого корма) сопровождалось ростом концентрации витамина А в плазме крови (но не в печени) крыс и в печени мышей, повышением содержания витаминов В₂ и Е в печени крыс [18]. Добавление в рацион животных ХС (0,5% от массы сухого корма) приводило к повышенному накоплению в печени витамина Е у крыс и мышей и снижению уровня витамина В₂ у крыс [18].

В связи с этим **целью** работы было оценить влияние стресса иммобилизации на обеспеченность витаминами крыс при адекватном и повышенном содержании жира, сахара и ХС в рационе.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 37 растущих крысах-самцах стока Вистар, которые были получены из питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования на животных выполняли в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Протокол исследования был утвержден комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Животных содержали по 2 особи в клетке в контролируемых условиях окружающей среды (температура 20–24 °С, относительная влажность 30–60%, 12-часовой цикл освещения). Исходная масса тела крыс составила 45±5 г.

По окончании карантина (7 сут), в течение которого крысы получали полноценный полусинтетический рацион (ППСР) и питье *ad libitum*, животных рандомизированно по массе тела, уровню глюкозы, результатам теста «Открытое поле» разделили на 4 группы по 8–10 крыс в каждой. Животные 1-й группы (контроль) в течение 92 сут получали ППСР, содержащий 20% белка, 10% жира, 58% углеводов в виде крахмала, энергетической ценностью 384 ккал/100 г. Уровень всех витаминов и минеральных веществ в рационах крыс соответствовал адекватному (100% АУП) для растущих крыс [19]. Крысы 2-й группы в течение всего эксперимента получали тот же рацион и при этом ежедневно подвергались иммобилизации в течение 90 мин путем помещения в прозрачные домики-фиксаторы (ООО «Открытая наука», Россия), ограничивающие свободу движения. Крысы 3-й и 4-й групп получали одинаковый модифицированный высококалорийный высокожировой высокоуглеводный рацион с добавлением ХС (ВЖВУР). ВЖВУР содержал 20% белка, 28% жира, 2% ХС, 18% углеводов в виде крахмала, 20% сахарозы, 511 ккал/100 г. Кроме того, животных 4-й группы, так же как и 2-й группы, подвергали ежедневной 90-минутной иммобилизации.

На 88-е сутки эксперимента животных помещали в метаболические клетки для сбора суточной мочи. Выведение из эксперимента проводили путем декапитации с предварительным анестезированием эфиром.

Концентрацию витаминов А (ретинол и пальмитат ретинола) и Е (α -токоферол) в сыворотке крови и лиофильно высушенной печени крыс определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [20], витамины В₁ и В₂ в печени и моче, а также рибофлавин в сыворотке крови и 4-пиридоксильную кислоту (конечный метаболит витамина В₆) в моче – флуориметрически [21]. Биохимические показатели сыворотки крови [кальций, магний, фосфор, глюкоза, мочевины, белок общий, глобулины, креатинин, общий ХС, ХС липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицериды (ТГ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы (ЩФ)] определяли на биохимическом анализаторе (Konelab, Финляндия) по стандартным методикам.

Содержание ТГ и ХС в жире, экстрагированном из лиофильно высушенной печени по методу Фолча [22], определяли спектрофотометрически на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 20i (Thermo Scientific, США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Для характеристики вариационного ряда рассчитывали среднее арифметическое (*M*) и стандартную ошибку среднего (*m*). Статистическую значимость различий выборок рассчитывали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни для независимых переменных. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, на уровне тенденции – при $0,05 < p < 0,10$.

Таблица 1. Масса тела, печени и жира печени крыс, $M \pm m$

Table 1. Body weight, liver mass and liver fat of rats, $M \pm m$

Показатель Indicator		1-я группа ППСР Group 1 CSSD (n=10)	2-я группа ППСР + иммобилизация Group 2 CSSD + restraint stress (n=10)	3-я группа ВЖВУР Group 3 HFHCD (n=8)	4-я группа ВЖВУР + иммобилизация Group 4 HFHCD + restraint stress (n=9)
Масса, г Weight, g	тела / body	426±26	346±13 ^{1*}	468±9 ^{2***}	378±7 ^{1**, 2*, 3**}
	печени / liver	11,0±1,0	9,2±0,6	22,4±1,8 ^{1***}	16,8±0,7 ^{1**, 2***, 3**}
	жира печени liver fat	0,54±0,05	0,40±0,03 ^{1*}	1,80±0,06 ^{1***, 2***}	1,05±0,11 ^{1***, 2*, 3***}

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 статистическая значимость различий: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$. Верхним индексом обозначен номер группы сравнения. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Note. Here and in the tables 2 and 3 statistical significance of differences: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$. The superscript indicates the comparison group number. Explanation of abbreviations is given in the text.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных табл. 1, на фоне ВЖВУР у животных, не подвергавшихся (3-я группа) и подвергавшихся иммобилизации (4-я группа), масса тела превысила показатели крыс, получавших рацион с адекватным количеством жира (соответственно 1-я и 2-я группы), на 9,9% ($p > 0,05$) и 9,2% ($p < 0,05$), печени – на 103,6 и 82,6% ($p \leq 0,001$), жира в печени – в 3,3 ($p \leq 0,001$) и 2,6 ($p < 0,05$) раза.

Иммобилизация сопровождалась снижением массы тела, печени и жира в печени крыс, содержащихся на рационах как с адекватным, так и с повышенным уровнем жира, углеводов и ХС. Так, масса тела крыс 2-й и 4-й групп была меньше таковой у животных 1-й и 3-й групп соответственно на 18,8% ($p < 0,05$) и 19,2% ($p \leq 0,01$), печени – на 16,4% ($p > 0,05$) и 25,0% ($p \leq 0,01$), жира в печени – на 25,9% ($p < 0,05$) и 41,7% ($p \leq 0,001$).

Биохимические показатели крови

Увеличение количества жира, углеводов и ХС в рационе нестрессированных крыс (3-я группа) приводило к росту активности АЛТ в сыворотке крови в 2,0 раза ($p \leq 0,01$), превысившей верхнюю границу нормы [23], увеличению концентрации ХС ЛПНП в 5,4 раза ($p \leq 0,05$) и коэффициента атерогенности – в 2,5 раза ($p < 0,01$); в то же время отмечалось статистически значимое снижение активности ЩФ – на 60,0% ($p \leq 0,05$), уровня магния, глюкозы, креатинина, мочевины, ХС ЛПВП – на 13,8–30,9% ($p \leq 0,05$) относительно соответствующих показателей 1-й группы (см. табл. 2). При замене полноценного корма на ВЖВУР на фоне хронического иммобилизационного стресса отмечались сходные изменения биохимических показателей у крыс 4-й группы: активность АЛТ и коэффициент атерогенности были выше на 69,2 и 54,8% ($p \leq 0,01$), концентрация ХС ЛПНП – в 2,0 раза ($p \leq 0,05$), а креатинина и мочевины – ниже на 22,4% ($p < 0,05$) и 23,1% ($p \leq 0,01$) относительно таковых у животных 2-й группы.

Иммобилизация крыс 2-й группы, получавших адекватный рацион, не повлияла на биохимические показатели сыворотки крови крыс, что согласуется с ранее полученными результатами [24], за исключением

статистически значимого увеличения активности АЛТ на 37,9% ($p \leq 0,01$) относительно таковой в 1-й группе. При хроническом стрессорном воздействии на фоне ВЖВУР у животных 4-й группы вышеотмеченный показатель также увеличивался на 15,8%, но недостоверно ($p > 0,05$), а активность ЩФ значимо возрастала на 78,7% ($p \leq 0,01$) по сравнению с показателем крыс 3-й группы.

Как иммобилизация, так и повышенное содержание жира и углеводов в рационе не оказывали влияния на другие биохимические показатели сыворотки крови – активность аспаратаминотрансферазы, уровень общего ХС, ТГ, глобулинов, кальция, фосфора (данные не приведены), находившихся в пределах нормы [23].

Таким образом, основное влияние на биохимические показатели крови оказало изменение рациона, а не иммобилизация, которая на фоне ВЖВУР сопровождалась лишь повышением активности ЩФ до уровня контроля.

Увеличение жировой составляющей рациона, как на фоне иммобилизации, так и без нее сопровождалось повышением в печени уровня ХС в 32,6–35,3 раза, ТГ – в 33,0–57,6 раза ($p \leq 0,001$) (см. табл. 2).

Показатели обеспеченности витаминами

Иммобилизация крыс, получавших полноценный рацион (2-я группа), сопровождалась статистически значимым повышением абсолютной концентрации α -токоферола в сыворотке крови на 26,0% ($p = 0,017$). Поскольку, как известно, уровни токоферолов и липидов коррелируют между собой, для адекватной оценки обеспеченности организма витамином Е и определения риска развития атеросклеротических повреждений обычно используется показатель, соотношенный с содержанием ТГ, ХС, а также ЛПНП как одного из основных переносчиков этого витамина в клетку [25]. Соотношенная концентрация α -токоферола в крови этих животных также была увеличена в расчете на ТГ на 57,5% ($p = 0,046$) и на (ХС + ТГ) на 44,8% ($p = 0,021$) при одновременном снижении содержания витамина Е (α -токоферола) в расчете на 1 г влажной ткани печени на 22,1% ($p = 0,041$) относительно таковой у интактных животных (1-я группа); содержание этого витамина в целом органе, отражающее общие запасы, также снизилось, но незначимо ($p > 0,05$) (табл. 3). Вместе с тем

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови и показатели липидного обмена печени крыс, $M \pm m$ Table 2. Biochemical parameters of blood serum and liver lipid indexes in rats, $M \pm m$

Показатель Indicator	1-я группа ППСР Group 1 CSSD (n=10)	2-я группа ППСР + иммобилизация Group 2 CSSD + restraint stress (n=10)	3-я группа ВЖВУР Group 3 HFHCD (n=8)	4-я группа ВЖВУР + иммобилизация Group 4 HFHCD + restraint stress (n=9)
Сыворотка крови / Blood serum				
АЛТ, ед/л / ALT, units/l	66±5	91±4 ^{1**}	133±9 ^{1**, 2**}	154±16 ^{1***, 2**}
ХС ЛПНП, мМ LDL cholesterol, mM	0,14±0,06	0,29±0,08	0,76±0,17 ^{1*}	0,58±0,06 ^{1*, 2*}
ХС ЛПВП, мМ HDL cholesterol, mM	0,55±0,03	0,56±0,02	0,38±0,05 ^{1*}	0,51±0,05
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	1,30±0,11	1,26±0,09	3,20±0,69 ^{1**, 2**}	1,95±0,12 ^{1**, 2**}
Щелочная фосфатаза, ед/л Alkaline phosphatase, units/l	248±38	235±45	155±22 ^{1*}	277±48 ^{3*}
Глюкоза, мМ / Glucose, mM	5,6±0,3	6,1±0,4	4,7±0,1 ^{1*, 2**}	5,3±0,3
Магний, мМ Magnesium, mM	1,16±0,04	1,12±0,04	1,00±0,05 ^{1*}	0,99±0,08
Креатинин, мкМ Creatinine, μM	57±2	58±3	46±2 ^{1**, 2**}	45±3 ^{1*, 2*}
Мочевина, мМ / Urea, mM	6,5±0,4	6,5±0,3	5,1±0,5 ^{1*, 2*}	5,0±0,2 ^{1*, 2**}
Печень / Liver				
ХС, мг / Cholesterol, mg	47,7±7,6	29,9±2,6	1556±279 ^{1***, 2***}	1054±114 ^{1***, 2***}
ТГ, мг / Triglycerides, mg	71,9±31,3	30,7±7,5	2371±321 ^{1***, 2***}	1768±201 ^{1***, 2***}

соотнесенный уровень витамина Е с липидами в печени и с ХС ЛПНП в сыворотке крови не имел достоверных отличий от контроля. Иммобилизация снижала уровень витамина А (ретинола пальмитата) в печени как в расчете на 1 г, так и на целый орган соответственно в 2,3 ($p=0,007$) и в 2,2 раза ($p=0,009$), но не влияла на уровень ретинола в сыворотке крови.

На фоне полноценного рациона иммобилизация крыс не повлияла на показатели обеспеченности витаминами группы В (содержание витаминов В₁ и В₂ в печени в расчете как на 1 г влажной ткани, так и на целый орган, концентрация рибофлавина в сыворотке крови, экскреция рибофлавина и 4-пиридоксильной кислоты с мочой), за исключением суточного выведения тиамина с мочой, которое оказалось сниженным на 38,8% (см. табл. 3, 4).

Иммобилизация крыс, содержащихся на ВЖВУР, не оказала влияния на обеспеченность витаминами А и Е: концентрация ретинола и α -токоферола в сыворотке крови (как абсолютная, так и соотнесенная с ХС, ТГ и их суммой), запасы ретинола пальмитата и α -токоферола в печени животных 3-й и 4-й групп статистически значимо не различались (см. табл. 3), хотя их удельное содержание в расчете на 1 г влажной ткани и оказалось повышенным в 1,5 раза ($p<0,05$).

В то же время если содержание витаминов В₁ и В₂ в расчете на 1 г влажной печени не изменялось, то из расчета на целый орган оно оказалось сниженным на 14,0–26,7% относительно показателя животных 3-й группы, не подвергавшихся хронической иммобилизации (см. табл. 3), вследствие различия массы печени у животных этих групп.

Влияние состава рациона

Высококалорийный высокожировой высокоуглеводный рацион с добавлением ХС не оказал влияния на величину абсолютной концентрации ретинола и α -токоферола в сыворотке крови (3-я группа) и запасы витамина А в печени; при этом уровень витамина Е в печени статистически значимо повысился в 2,9 раза ($p=0,002$) в расчете на целый орган, а также в 1,4 раза ($p=0,010$) в расчете на 1 г влажной ткани.

Вследствие разнонаправленного изменения липидного спектра соотнесенный с общим ХС уровень α -токоферола в сыворотке крови оказался сниженным на 31,8% по сравнению с контролем ($p=0,003$), в пересчете на ТГ – увеличился в 1,5 раза, не достигнув при этом уровня статистической значимости ($p=0,105$), а на их сумму – остался неизменным. Соотнесенная с ХС ЛПНП концентрация α -токоферола в сыворотке крови уменьшилась в 7,6 раза ($p<0,05$). Избыточное накопление липидов в печени привело к существенному снижению содержания витамина Е в пересчете на ХС и ТГ в 7,4–10,7 раза.

Замена ППСР на ВЖВУР не отразилась на концентрации рибофлавина в сыворотке крови. При этом если удельное содержание витаминов В₁ и В₂ в печени животных 3-й группы снизилось на 26,5–28,9% ($p<0,01$), то в целом органе, наоборот, повысилось в 1,5 раза ($p<0,01$) по сравнению с контролем.

У животных, подвергавшихся иммобилизации (2-я и 4-я группы), замена ППСР-рациона на ВЖВУР не оказывала влияния на концентрацию ретинола в сыворотке крови. При этом уровень витамина А в печени (в целом органе) иммобилизованных животных, получавших

Таблица 3. Содержание витаминов в сыворотке крови и в печени крыс, $M \pm m$

Table 3. Content of vitamins in blood serum and liver of rats, $M \pm m$

Показатель Indicator	1-я группа ППСР Group 1 CSSD (n=10)	2-я группа ППСР + иммобилизация Group 2 CSSD + restraint stress (n=10)	3-я группа ВЖВУР Group 3 HFHCD (n=8)	4-я группа ВЖВУР + иммобилизация Group 4 HFHCD + restraint stress (n=9)
Сыворотка крови / Blood serum				
Рибофлавин, нг/мл / Riboflavin, ng/ml	28,6±1,2	30,3±1,7	30,5±1,7	28,1±0,9
Ретинол, мкг/дл / Retinol, µg/dl	36,9±1,7	38,9±1,9	40,0±3,0	41,7±1,7
α-Токоферол, мг/дл / α-Tocopherol, mg/dl	0,73±0,05	0,92±0,05 ^{1*}	0,59±0,06 ^{2**}	0,66±0,05 ^{2**}
α-Токоферол/ХС, мкМ/мМ α-Tocopherol/cholesterol, µM/mM	13,2±0,7	17,0±0,5 ^{1**}	9,0±0,6 ^{1**}	10,3±0,4 ^{1**} , 2 ^{***}
α-Токоферол/ХС ЛПНП, мкМ/мМ α-Tocopherol/LDL cholesterol, µM/mM	172±54	112±46	22,6±5,5 ^{1*} , 2 ^{**}	26,9±1,9 ^{1**} , 2 [*]
α-Токоферол/ТГ, мкМ/мМ α-Tocopherol/triglycerides, µM/mM	11,3±2,2	17,8±2,3 ^{1*}	17,2±2,1	17,4±1,8 ^{1*}
α-Токоферол/(ХС + ТГ), мкМ/мМ α-Tocopherol/(cholesterol + triglycerides), µM/mM	5,8±0,7	8,4±0,5 ^{1*}	5,7±0,1	6,4±0,4 ^{2*}
Печень (целый орган) / Liver (whole organ)				
Витамин В ₁ , мкг / Vitamin B ₁ , µg	132±11	130±7	195±28 ^{1*}	143±8 ^{3*}
Витамин В ₂ , мкг / Vitamin B ₂ , µg	329±22	289±15	506±40 ^{1**} , 2 ^{***}	435±30 ^{1**} , 2 ^{***} , 3 [*]
Витамин А (ретинола пальмитат), мкг РЭ Vitamin A (retinol palmitate), RE µg	167±19	71±17 ^{1**}	133±10 ^{2*}	154±8 ^{2**}
Витамин Е (α-токоферол), мкг Vitamin E (α-tocopherol), µg	222±35	139±12	748±159 ^{1**} , 2 ^{***}	842±103 ^{1***} , 2 ^{***}
Витамин Е (α-токоферол)/ХС, мкг/мг Vitamin E (α-tocopherol)/cholesterol, µg/mg	4,9±0,3	4,8±0,4	0,66±0,13 ^{1***} , 2 ^{***}	0,83±0,12 ^{1***} , 2 ^{***}
Витамин Е (α-токоферол)/ТГ, мкг/мг Vitamin E (α-tocopherol)/triglycerides, µg/mg	4,7±1,0	6,0±1,2	0,44±0,11 ^{1***}	0,50±0,08 ^{1***} , 2 ^{***}

ВЖВУР-рацион, был выше, чем у иммобилизованных животных с адекватным поступлением жира и углеводов в 2,1 раза ($p=0,003$), но не отличался от такового в 1-й (контрольной) группе.

Что касается витамина Е, если иммобилизация на фоне ППСР приводила к статистически значимому повышению абсолютной и соотнесенной с ХС, ТГ и их суммой концентрации этого витамина в сыворотке крови относительно контроля, то на фоне ВЖВУР эти показатели не изменялись. В результате этого между параметрами 2-й и 4-й групп обнаруживались достоверные различия: на ВЖВУР концентрация

токоферола абсолютная и в расчете на ХС и (ХС + ТГ) была на 22,8–28,3% ниже ($p<0,012$) (см. табл. 3). При этом уровень витамина Е в печени животных 4-й группы как в расчете на целый орган, так и на 1 г ткани был выше в 5,7 и 3,2 раза ($p<0,001$) соответствующего показателя 2-й группы. Аналогичный вывод был получен при сопоставлении этих биомаркеров у не подвергавшихся иммобилизации животных 1-й и 3-й групп. В то же время существенное снижение содержания витамина Е в печени в расчете на ХС и ТГ может свидетельствовать о значительном ухудшении антиоксидантного статуса организма.

Таблица 4. Экскреция витаминов группы В с суточной мочой крыс, мкг ($M \pm m$)

Table 4. Daily urinary excretion of B vitamins in rats, µg ($M \pm m$)

Витамин (метаболит) Vitamin (metabolite)	1-я группа ППСР Group 1 CSSD (n=10)	2-я группа ППСР + иммобилизация Group 2 CSSD + restraint stress (n=10)	4-я группа ВЖВУР + иммобилизация Group 3 HFHCD+ restraint stress (n=9)
В ₁ (тиамин) / B ₁ (thiamine)	44,8±3,6	27,4±5,1*	36,9±4,8
В ₂ (рибофлавин) / B ₂ (riboflavin)	40,6±5,2	37,6±3,9	38,0±3,3
В ₆ (4-пиридоксильная кислота) B ₆ (4-pyridoxic acid)	71,6±7,5	69,2±8,8	63,0±7,5

Примечание. * – статистическая значимость отличий ($p=0,012$) от показателя животных 1-й группы. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Note. * – statistical significance of differences ($p=0.012$) from the animals of the 1st group. Explanation of abbreviations is given in the text.

Обсуждение

Замена ППСР на ВЖВУР, как на фоне иммобилизации, так и без нее, ожидаемо сопровождалась статистически значимым увеличением массы печени, содержания в ней жира, ХС и ТГ, изменением показателей липидного обмена: повышением концентрации ХС ЛПНП, а также биомаркера атерогенности диеты – соотношения ХС/ХС ЛПВП в сыворотке крови. Выявленное в сыворотке крови снижение концентрации креатинина и мочевины являются следствием повреждения печени, как и рост активности АЛТ и уровня ХС ЛПНП, отражающих развитие гиперлипидемии и стеатоза печени у животных в результате потребления ВЖВУР.

Иммобилизация сопровождалась снижением массы тела и печени и содержания жира в печени крыс, содержащихся как на ППСР, так и на ВЖВУР, но не повлияла на биохимические показатели сыворотки крови, за исключением увеличения активности АЛТ, являющегося биомаркером развития печеночной патологии.

Примечательно, что у крыс-самцов Вистар в возрасте 7–8 нед, получавших адекватный рацион, после острого стресса (однократная 6-часовая иммобилизация) на фоне роста уровня кортикостерона отмечалось не только повышение активности аминотрансфераз (и их соотношения), но и снижение в плазме крови концентрации кальция, неорганического фосфора, активности ЩФ [5]. Отличие полученных нами результатов от данных литературы может отчасти объясняться существующим механизмом адаптации организма к хроническому стрессорному воздействию (в течение 3 мес в данном исследовании).

При повышении содержания жира в рационе в отсутствие иммобилизации происходило снижение активности ЩФ одновременно с уменьшением концентрации магния. В то же время повышение активности ЩФ и АЛТ при иммобилизации у крыс, получавших ВЖВУР, по-видимому, обусловлено большими нарушениями функционирования печени при одновременном воздействии 2 факторов (стресс и рацион).

В целом можно сделать вывод, что основное влияние на биохимические показатели крови оказало изменение рациона, а не иммобилизация, которая на фоне ВЖВУР сопровождалась лишь повышением активности ЩФ до уровня контроля.

Хронический иммобилизационный стресс на фоне ППСР сопровождался некоторым ухудшением обеспеченности витамином В₁, о чем свидетельствовало снижение суточного выведения этого витамина с мочой. Кроме того, запасы витамина А в печени стрессированных крыс уменьшились более чем в 2 раза при сохранившейся на неизменном уровне концентрации ретинола в сыворотке крови. Последнее согласуется как с известным механизмом гомеостатического поддержания постоянной концентрации в крови за счет расхода витамина А, депонированного в печени, так и с данными некоторых авторов об уменьшении содержания витамина А в печени крыс, подвергавшихся хронической

иммобилизации. Так, отмечалось, что ежедневная 4-часовая иммобилизация крыс в течение 7–14 сут вызывала изменение в накоплении в тканях витамина А: его содержание в печени, семенниках и почках и в сыворотке крови уменьшалось, а в надпочечниках постепенно увеличивалось, достигая максимума на 7-е сутки [26]. Однако, по данным других авторов, в 10-дневном эксперименте стрессовое состояние, вызванное иммобилизацией, приводило к накоплению ретинилпальмитата в печени [27].

Регулярная иммобилизация крыс, получавших стандартный рацион, приводила к повышению как абсолютной, так и соотношенной с ХС и ТГ концентрации витамина Е в сыворотке крови за счет снижения его содержания в печени. По всей видимости, рост концентрации α -токоферола в крови обусловлен компенсаторной необходимостью предотвращения нарастания интенсивности ПОЛ при стрессе. Аналогичное уменьшение уровня витамина Е в печени на фоне выраженного нарастания концентрации продуктов ПОЛ в крови и печени наблюдалось после водно-иммерсионного стресса (WIRS) у крыс, содержащихся в течение 4 нед, но на витамин Е-дефицитном рационе [28].

По данным литературы, при остром иммобилизационном стрессе происходит перераспределение пула витамина Е у крыс. Так, однократное 6-часовое воздействие WIRS на крыс оказывало разнонаправленное действие на уровень витамина Е в различных органах. Оно не оказывало влияния на концентрацию его в сыворотке крови, но снижало содержание витамина Е в тимусе на 31% и повышало в селезенке на 40% при наблюдающемся увеличении концентрации аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, по-видимому, вследствие усиленного ее высвобождения из поврежденной печени [29]. В другом исследовании этих же авторов было показано повышение концентрации витамина Е в почках и сердце, но не в печени и снижение в скелетных мышцах [30]. При этом предварительное пероральное введение витамина Е (50 или 250 мг/кг массы тела) хотя и не полностью, но предотвращало это снижение.

В то же время одновременная экспозиция крыс холодовому и иммобилизационному стрессу (1 ч при температуре +4 °С 5 дней в неделю), но в течение более длительного времени (21 сут) не оказывала влияния на уровень витамина Е в печени, сердце и мозге, однако приводила к снижению содержания витамина С в печени и головном мозге [31].

При сравнении показателей крыс 3-й и 4-й групп оказалось, что иммобилизация крыс на фоне ВЖВУР не оказала значимого влияния на обеспеченность витаминами А и Е. Общие запасы витаминов В₁ и В₂ в печени оказались сниженными на 14,0–26,7% относительно показателя животных 3-й группы, не подвергавшихся хронической иммобилизации, только вследствие существенно меньшей массы печени.

Увеличение содержания жира в 3 раза, ХС и углеводов в рационе не сопровождалось изменением концентрации рибофлавина, ретинола и α -токоферола в сыворотке

крови и суммарного содержания витамина А в печени. В то же время потребление такого рациона привело к существенному накоплению витамина Е в печени, сопряженного с увеличением ее массы и жирового депо. Аналогичное повышение уровня α -токоферола в печени (на 46–89%, $p < 0,05$) при отсутствии изменения концентрации α -токоферола в плазме крови было обнаружено у крыс при увеличении содержания жира в рационе с адекватного до 30–31% [18, 32]. При этом в данном исследовании вследствие избыточного накопления липидов в печени соотнесенное с ними содержание этого витамина снизилось практически на порядок, как и соотнесенная с ХС ЛПНП концентрация α -токоферола в сыворотке крови, что может свидетельствовать об ухудшении антиоксидантного статуса организма.

Обнаруженное увеличение общих запасов витамина В₂ в печени при замене ППСР на ВЖВУР согласуется с ранее полученными нами данными у крыс при увеличении содержания жира в рационе до 30% [18], однако оно наблюдалось при снижении удельного содержания этого витамина в органе.

В то же время замена ППСР на ВЖВУР на фоне хронической иммобилизации, в отличие от нестрессированных животных, приводила к тому, что общие запасы витамина А в печени были выше, чем у иммобилизованных животных с адекватным поступлением жира и углеводов, и не отличались от контроля. Это, по-видимому, свидетельствует о компенсации снижения запасов витамина А при стрессе за счет ВЖВУР. Отсутствие изменения абсолютной и соотнесенной с ХС концентрации α -токоферола в сыворотке крови у крыс на ВЖВУР при стрессорном воздействии привело к тому, что на фоне иммобилизации увеличение содержания жира и углеводов в рационе этот

показатель обеспеченности витамином Е был ниже, чем у получавших ППСР животных. Данный результат, по-видимому, следует рассматривать как неблагоприятный.

В целом анализ воздействия 2 факторов свидетельствует, что наиболее значимое влияние на показатели обеспеченности витаминами оказало изменение рациона, а также иммобилизация на фоне потребления ППСР.

Заключение

Проведена оценка влияния хронического иммобилизационного стресса в сочетании с высококалорийным рационом на статус водо- и жирорастворимых витаминов в организме. Особый интерес представляют полученные данные о снижении в этих условиях показателей обеспеченности витамином Е, что свидетельствует о развитии системного окислительного стресса, как возможного звена патогенетического механизма метаболического синдрома при стрессе.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что хронический стресс у крыс, получавших ППСР, оказывает негативное влияние на витаминный статус организма, ухудшая обеспеченность витаминами А, Е и В₁. Несмотря на то что потребление ВЖВУР несколько смягчало это воздействие, необходима коррекция обеспеченности витаминами организма, находящегося в состоянии хронического стресса. Полученные данные обосновывают целесообразность изучения механизмов воздействия стресса на витаминный статус и последующей разработки перспективных витаминных комплексов для лечения и профилактики заболеваний, вызванных длительным стрессом.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация):

Вржесинская Оксана Александровна (Oksana A. Vrzhesinskaya) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: vr.oksana@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0002-8973-8153>

Бекетова Нина Алексеевна (Nina A. Beketova) – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: beketova@ion.ru

<http://orcid.org/0000-0003-2810-2351>

Коселева Ольга Васильевна (Olga V. Kosheleva) – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: kosheleva@ion.ru

<http://orcid.org/0000-0003-2391-9880>

Сидорова Юлия Сергеевна (Yulia S. Sidorova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>

Бирюлина Надежда Александровна (Nadezhda A. Biryulina) – лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: biryulina_nadezhda@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4143-9066>

Жилинская Наталия Викторовна (*Nataliya V. Zhilinskaya*) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией витаминов и минеральных веществ
E-mail: tashenka13@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1596-1213>

Литература

1. Драпкина О.М., Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая А.В. и др. Распространенность психоэмоционального стресса среди российской популяции и его ассоциации с социально-демографическими показателями. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22, № 8S. С. 3795. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3795>
2. Crestani C.C. Emotional stress and cardiovascular complications in animal models: a review of the influence of stress type // Front. Physiol. 2016. Vol. 7. P. 251. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00251>
3. Al-Sowayan N.S. Possible modulation of nervous tension-induced oxidative stress by vitamin E // Saudi J. Biol. Sci. 2020. Vol. 27, N 10. P. 2563–2566. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.018>
4. Guedri K., Frih H., Chetoum A., Rouabhi R. Chronic restraint stress induced neurobehavioral alterations and histological changes in rat // Toxicol. Environ. Health Sci. 2017. Vol. 9, N 2. P. 123–129. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13530-017-0312-6>
5. Gonzalez M.J., Miranda-Massari J.R. Diet and stress // Psychiatr. Clin. North Am. 2014. Vol. 37, N 4. P. 579–589. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.08.004>
6. Щербakov Д.Л., Емельянов В.В., Мещанинов В.Н. Антиоксидантное действие триптофана и никотиновой кислоты в головном мозгу крыс разного возраста при иммобилизационном стресс-воздействии // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27, № 4. С. 730–736.
7. Chakraborti A., Gulati K., Banerjee B.D., Ray A. Possible involvement of free radicals in the differential neurobehavioral responses to stress in male and female rats // Behav. Brain Res. 2007. Vol. 179, N 2. P. 321–325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.018>
8. Lodhi G.M., Latif R., Hussain M.M., Naveed A.K., Aslam M. Effect of ascorbic acid and alpha tocopherol supplementation on acute restraint stress induced changes in testosterone, corticosterone and nor epinephrine levels in male Sprague Dawley rats // J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. 2014. Vol. 26, N 1. P. 7–11. PMID: 25358206.
9. Zaidi S.M., Banu N. Antioxidant potential of vitamins A, E and C in modulating oxidative stress in rat brain // Clin. Chim. Acta. 2004. Vol. 340, N 1–2. P. 229–233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.11.003>
10. Zaidi S.M., Al-Qirim T.M., Hoda N., Banu N. Modulation of restraint stress induced oxidative changes in rats by antioxidant vitamins // J. Nutr. Biochem. 2003. Vol. 14, N 11. P. 633–636. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(03\)00117-7](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(03)00117-7)
11. Hidayatik N., Purnomo A., Fikri F., Purnama M.T.E. Amelioration on oxidative stress, testosterone, and cortisol levels after administration of Vitamins C and E in albino rats with chronic variable stress // Vet. World. 2021. Vol. 14, N 1. P. 137–143. DOI: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.137-143>
12. Sedaghat K., Naderian R., Pakdel R., Bandegi A.R., Ghods Z. Regulatory effect of vitamin D on pro-inflammatory cytokines and anti-oxidative enzymes dysregulations due to chronic mild stress in the rat hippocampus and prefrontal cortical area // Mol. Biol. Rep. 2021. Vol. 48, N 12. P. 7865–7873. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06810-2>
13. Abdelmalak M.F.L., Abdelrahim D.S., George Michael T.M.A., Abdel-Maksoud O.M., Labib J.M.W. Vitamin D and lactoferrin attenuate stress-induced colitis in Wistar rats via enhancing AMPK expression with inhibiting mTOR-STAT3 signaling and modulating autophagy // Cell Biochem. Funct. 2023. Vol. 41, N 2. P. 211–222. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbf.3774>
14. Spiers J.G., Steiger N., Khadka A., Juliani J., Hill A.F., Lavidis N.A. et al. Repeated acute stress modulates hepatic inflammation and markers of macrophage polarisation in the rat // Biochimie. 2021. Vol. 180. P. 30–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.10.014>
15. Dief A.E., Samy D.M., Dowedar F.I. Impact of exercise and vitamin B1 intake on hippocampal brain-derived neurotrophic factor and spatial memory performance in a rat model of stress // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2015. Vol. 61, N 1. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.1>
16. Батуринов А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 60–70. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10042>
17. Проскурнякова Л.А., Лобыкина Е.Н. Оценка питания мужчин трудоспособного возраста с низким уровнем физической активности // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 2. С. 117–122.
18. Апрытин 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 // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 1. С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00015>
19. Reeves P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet // J. Nutr. 1997. Vol. 127, N 5. P. 838S–841S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.838S>
20. Якушина Л.М., Бекетова Н.А., Бендер Е.Д., Харитончик Л.А. Использование методов ВЭЖХ для определения витаминов в биологических жидкостях и пищевых продуктах // Вопросы питания. 1993. № 1. С. 43–48.
21. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А., Алексеева И.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения : учебно-методическое пособие. Москва : Альтекс, 2001. 68 с.
22. Minniti M.E., Ahmed O., Pedrelli M. Enzymatic quantification of liver lipids after Folch extraction // Methods Mol. Biol. 2020. Vol. 2164. P. 101–108. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0704-6_11
23. 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 // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 1. С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10007>
24. Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Зорин С.Н., Мазо В.К. Влияние истощающей физической нагрузки или принудительной иммобилизации на физиологическое состояние и основные биохимические маркеры метаболизма и стресса крыс-самцов Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171, № 3. С. 290–295. DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-3-290-295>
25. Traber M.G., Kayden H.J. Vitamin E is delivered to cells via the high affinity receptor for low-density lipoprotein // Am. J. Clin. Nutr. 1984. Vol. 40, N 4. P. 747–751. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/40.4.747>
26. Morita A., Nakano K. Effect of chronic immobilization stress on tissue distribution of vitamin A in rats fed a diet with adequate vitamin A // J. Nutr. 1982. Vol. 112, N 4. P. 789–795. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/112.4.789>
27. Takase S., Goda T., Yokogoshi H., Hoshi T. Changes in vitamin A status following prolonged immobilization (simulated weightlessness) // Life Sci. 1992. Vol. 51, N 18. P. 1459–1466. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90541-v](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90541-v)
28. Ohta Y., Yashiro K., Ohashi K., Imai Y., Kusumoto C., Matsura T. et al. Vitamin E depletion enhances liver oxidative damage in rats with water-immersion restraint stress // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2013. Vol. 59, N 2. P. 79–86. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.59.79>
29. Ohta Y., Yashiro K., Hidaka M., Honda M., Imai Y., Ohashi K. et al. A single exposure of rats to water-immersion restraint stress induces oxidative stress more severely in the thymus than in the spleen // Redox Rep. 2012. Vol. 17, N 5. P. 200–205. DOI: <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000023>
30. Ohta Y., Kaida S., Chiba S., Tada M., Teruya A., Imai Y. et al. Involvement of oxidative stress in increases in the serum levels of various enzymes and components in rats with water-immersion restraint stress // J. Clin. Biochem. Nutr. 2009. Vol. 45, N 3. P. 347–354. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcfn.09-59>
31. Kalaz E.B., Evran B., Develi-İş S., Vural P., Dogru-Abbasoglu S., Uysal M. Effect of carnosine on prooxidant-antioxidant balance in several tissues of rats exposed to chronic cold plus immobilization stress // J. Pharmacol. Sci. 2012. Vol. 120, N 2. P. 98–104. DOI: <https://doi.org/10.1254/jphs.12107fp>
32. Бекетова Н.А., Кравченко Л.В., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. Влияние биологически активных соединений идола-3-карбинола и рутина на обеспеченность крыс витаминами А и Е при различном содержании жира в рационе // Вопросы питания. 2013. Т. 82, № 2. С. 23–30.

References

1. Drapkina O.M., Gomanova L.I., Balanova Yu.A., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., et al. Prevalence of psychological stress among the Russian population and its association with socio-demographic characteristics. Data from the ESSE-RF3 study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2023; 22 (8S): 3795. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3795> (in Russian)
2. Crestani C.C. Emotional stress and cardiovascular complications in animal models: a review of the influence of stress type. *Front Physiol*. 2016; 7: 251. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00251>
3. Al-Sowayan N.S. Possible modulation of nervous tension-induced oxidative stress by vitamin E. *Saudi J Biol Sci*. 2020; 27 (10): 2563–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.018>
4. Guedri K., Frih H., Chettoum A., Rouabhi R. Chronic restraint stress induced neurobehavioral alterations and histological changes in rat. *Toxicol Environ Health Sci*. 2017; 9 (2): 123–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13530-017-0312-6>
5. Gonzalez M.J., Miranda-Massari J.R. Diet and stress. *Psychiatr Clin North Am*. 2014; 37 (4): 579–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.08.004>
6. Shcherbakov D.L., Emel'yanov V.V., Meshchaninov V.N. Triptofan and nicotinic acid as antioxidants in different age rats brain at the immobilization stress. *Uspekhi gerontologii [Advances of Gerontology]*. 2014; 27 (4): 730–6. (in Russian)
7. Chakraborti A., Gulati K., Banerjee B.D., Ray A. Possible involvement of free radicals in the differential neurobehavioral responses to stress in male and female rats. *Behav Brain Res*. 2007; 179 (2): 321–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.018>
8. Lodhi G.M., Latif R., Hussain M.M., Naveed A.K., Aslam M. Effect of ascorbic acid and alpha tocopherol supplementation on acute restraint stress induced changes in testosterone, corticosterone and nor epinephrine levels in male Sprague Dawley rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014; 26 (1): 7–11. PMID: 25358206.
9. Zaidi S.M., Banu N. Antioxidant potential of vitamins A, E and C in modulating oxidative stress in rat brain. *Clin Chim Acta*. 2004; 340 (1–2): 229–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.11.003>
10. Zaidi S.M., Al-Qirim T.M., Hoda N., Banu N. Modulation of restraint stress induced oxidative changes in rats by antioxidant vitamins. *J Nutr Biochem*. 2003; 14 (11): 633–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(03\)00117-7](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(03)00117-7)
11. Hidayatik N., Purnomo A., Fikri F., Purnama M.T.E. Amelioration on oxidative stress, testosterone, and cortisol levels after administration of Vitamins C and E in albino rats with chronic variable stress. *Vet World*. 2021; 14 (1): 137–43. DOI: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.137-143>
12. Sedaghat K., Naderian R., Pakdel R., Bandegi A.R., Ghods Z. Regulatory effect of vitamin D on pro-inflammatory cytokines and anti-oxidative enzymes dysregulations due to chronic mild stress in the rat hippocampus and prefrontal cortical area. *Mol Biol Rep*. 2021; 48 (12): 7865–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06810-2>
13. Abdelmalak M.F.L., Abdelrahim D.S., George Michael T.M.A., Abdel-Maksoud O.M., Labib J.M.W. Vitamin D and lactoferrin attenuate stress-induced colitis in Wistar rats via enhancing AMPK expression with inhibiting mTOR-STAT3 signaling and modulating autophagy. *Cell Biochem Funct*. 2023; 41 (2): 211–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbf.3774>
14. Spiers J.G., Steiger N., Khadka A., Juliani J., Hill A.F., Lavidis N.A., et al. Repeated acute stress modulates hepatic inflammation and markers of macrophage polarisation in the rat. *Biochimie*. 2021; 180: 30–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.10.014>
15. Dief A.E., Samy D.M., Dowedar F.I. Impact of exercise and vitamin B1 intake on hippocampal brain-derived neurotrophic factor and spatial memory performance in a rat model of stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015; 61 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.1>
16. Baturin A.K., Martinchik A.N., Kambarov A.O. The transit of Russian nation nutrition at the turn of the 20th and 21st centuries. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 60–70. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10042> (in Russian)
17. Proskuryakova L.A., Lobykina E.N. Assessment of nutrition of working-age men with a low level of physical activity. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational Medicine and Industrial Ecology]*. 2020; 60 (2): 117–22. (in Russian)
18. Apryatin S.A., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Kudan P.V., Evstratova A.D., et al. Indicators of vitamins safety in experimental alimentary hyperlipidemia in rodents. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (1): 6–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00015> (in Russian)
19. Reeves P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *J Nutr*. 1997; 127 (5): 838S–41S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.838S>
20. Yakushina L.M., Beketova N.A., Bender E.D., Kharitonchik L.A. Methods of high-performance liquid chromatography for determining vitamin levels in biologic fluids and food products. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1993; (1): 43–8. (in Russian)
21. Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kharitonchik L.A., Alekseeva I.A., et al. Methods for evaluation of vitamin status. Educational and methodical manual. Moscow: Al'teks, 2001: 68 p. (in Russian)
22. Minniti M.E., Ahmed O., Pedrelli M. Enzymatic quantification of liver lipids after Folch extraction. *Methods Mol Biol*. 2020; 2164: 101–8. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0704-6_11
23. 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: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10007> (in Russian)
24. Sidorova Y.S., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K. Effect of exhaustive training or forced immobilization on physiological condition and main metabolic and stress markers of Wistar male rats. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2021; 171 (3): 290–5. DOI: <https://doi.org/10.477056/0365-9615-2021-171-3-290-295> (in Russian)
25. Traber M.G., Kayden H.J. Vitamin E is delivered to cells via the high affinity receptor for low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr*. 1984; 40 (4): 747–51. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/40.4.747>
26. Morita A., Nakano K. Effect of chronic immobilization stress on tissue distribution of vitamin A in rats fed a diet with adequate vitamin A. *J Nutr*. 1982; 112 (4): 789–95. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/112.4.789>
27. Takase S., Goda T., Yokogoshi H., Hoshi T. Changes in vitamin A status following prolonged immobilization (simulated weightlessness). *Life Sci*. 1992; 51 (18): 1459–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90541-v](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90541-v)
28. Ohta Y., Yashiro K., Ohashi K., Imai Y., Kusumoto C., Matsura T., et al. Vitamin E depletion enhances liver oxidative damage in rats with water-immersion restraint stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013; 59 (2): 79–86. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.59.79>
29. Ohta Y., Yashiro K., Hidaka M., Honda M., Imai Y., Ohashi K., et al. A single exposure of rats to water-immersion restraint stress induces oxidative stress more severely in the thymus than in the spleen. *Redox Rep*. 2012; 17 (5): 200–5. DOI: <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000023>
30. Ohta Y., Kaida S., Chiba S., Tada M., Teruya A., Imai Y., et al. Involvement of oxidative stress in increases in the serum levels of various enzymes and components in rats with water-immersion restraint stress. *J Clin Biochem Nutr*. 2009; 45 (3): 347–54. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcfn.09-59>
31. Kalaz E.B., Evran B., Develi-İş S., Vural P., Dogru-Abbasoglu S., Uysal M. Effect of carnosine on prooxidant-antioxidant balance in several tissues of rats exposed to chronic cold plus immobilization stress. *J Pharmacol Sci*. 2012; 120 (2): 98–104. DOI: <https://doi.org/10.1254/jphs.12107fp>
32. Beketova N.A., Kravchenko L.V., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. Effect of indole-3-carbinol and rutin on rats' provision by vitamins' A and E with different fat content in its diet. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 82 (2): 23–30. (in Russian)

Для корреспонденции

Седова Ирина Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-65
 E-mail: isedova@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6011-4515>

Седова И.Б.¹, Чалый З.А.¹, Иванова У.В.¹, Тутельян В.А.^{1, 2}

Альтернариатоксины в продуктах переработки томатов, реализуемых на российском рынке

Alternaria toxins in tomato products marketed in the Russian Federation

Sedova I.B.¹, Chalyy Z.A.¹, Ivanova U.V.¹, Tutelyan V.A.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

¹ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Помидоры и продукты их переработки широко производятся и потребляются во всем мире. Известно, что Alternaria spp. являются основной причиной альтернариоза (сухая пятнистость) на свежих томатах, как в поле, так и после сбора урожая. Токсины, продуцируемые этими грибами, – широко распространенные загрязнители томатов и продуктов из них.

Цель исследования – изучение загрязненности альтернариатоксинами продуктов переработки томатов, реализуемых на отечественном рынке, а также оценка нагрузки ими на человека за счет потребления томатных соков.

Материал и методы. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС)

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств субсидии Минобрнауки России на выполнение государственного задания (№ FGMP-2023-0006).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Дизайн исследования – Тутельян В.А.; сбор и обработка материала – Чалый З.А., Седова И.Б., Иванова У.В.; статистическая обработка данных – Чалый З.А., Седова И.Б.; написание текста – Седова И.Б.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Седова И.Б., Чалый З.А., Иванова У.В., Тутельян В.А. Альтернариатоксины в продуктах переработки томатов, реализуемых на российском рынке // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 103–111. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-103-111>

Статья поступила в редакцию 24.11.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. The research was carried out at the expense of subsidies from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (a state task № FGMP-2023-0006).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Research design – Tutelyan V.A.; collection and processing of material – Chalyy Z.A., Sedova I.B., Ivanova U.V.; statistical data processing – Chalyy Z.A., Sedova I.B.; manuscript writing – Sedova I.B.; editing, adoption of the final article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Sedova I.B., Chalyy Z.A., Ivanova U.V., Tutelyan V.A. Alternaria toxins in tomato products marketed in the Russian Federation. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 103–11. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-103-111> (in Russian)

Received 24.11.2023. **Accepted** 19.01.2024.

в 64 образцах продуктов переработки томатов (паста, кетчуп, сок) определяли содержание альтернариатоксинов (альтернариола, его метилового эфира, альтенуена, тентоксина, тенуазоновой кислоты).

Результаты. Приоритетными альтернариатоксинами для томатной пасты, кетчупа и сока оказались тенуазоновая кислота (61% из 64 проб, в количестве от 20,0 до 1065,5 мкг/кг), альтенуен (52%, 8,9–200,1 мкг/кг) и альтернариол (27%, 12,2–561,6 мкг/кг). Образцы томатной пасты оказались наиболее загрязненными альтернариатоксинами, томатного сока – наименее загрязненными. Одновременно несколько токсинов были найдены в 91% образцов томатной пасты, 35% кетчупов, 23% томатных соков.

Заключение. Впервые в России получены данные, свидетельствующие о загрязнении альтернариатоксинами томатной пасты, кетчупа и томатного сока, реализуемых на российском рынке. Установлена высокая частота их загрязнения тенуазоновой кислотой, альтенуеном и в меньшей степени альтернариолом, что свидетельствует о потенциальном риске здоровью человека при их поступлении в организм с продуктами переработки томатов и необходимости гигиенической оценки загрязненности вышеперечисленных продуктов тенуазоновой кислотой, альтенуеном и альтернариолом. При расчете потенциальной нагрузки альтернариатоксинами для различных возрастных групп населения показана возможность поступления высоких уровней альтернариола (до 56,77 нг/кг массы тела в сутки) при ежедневном потреблении томатного сока для взрослых и детей в возрасте до 3 лет, а также тенуазоновой кислоты при потреблении томатного сока, загрязненного на уровне 95-го персентиля, при питании в организованных коллективах для детей-сирот и оставшихся без попечения родителей.

Ключевые слова: альтернариатоксины; тенуазоновая кислота; альтенуен; альтернариол; продукты переработки томатов; загрязнение; ВЭЖХ-МС/МС; оценка риска

Tomatoes and tomato products are widely produced and consumed throughout the world. Alternaria spp. are the main cause of alternariosis (black mold disease) on fresh tomatoes, both in the field and after harvesting. Alternaria toxins are widespread contaminants of tomato products.

The aim of the present study was to evaluate the contamination of tomato processing products from the domestic market with Alternaria toxins, as well as to assess their intake by humans through the consumption of tomato juices.

Material and methods. The content of Alternaria toxins (alternariol, alternariol monomethyl ether, tenuazonic acid) was determined in 64 samples of tomato products (paste, ketchup, juice) by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass-spectrometric detection (HPLC-MS/MS).

Results. The priority Alternaria toxins for tomato paste, ketchup and juice were tenuazonic acid (61% of 64 samples, in amounts from 20.0 to 1065.5 µg/kg), tenuazonic acid (52%, 8.9–200.1 µg/kg) and alternariol (27%, 12.2–561.6 µg/kg). Samples of tomato paste turned out to be the most contaminated with Alternaria toxins while tomato juice samples were the least contaminated. At the same time, several toxins were found in 91% of tomato paste samples, 35% of ketchups, and 23% of tomato juices.

Conclusion. To the best of our knowledge, the present study is the first survey devoted to Alternaria toxins contamination of tomato paste, ketchup and tomato juice sold on the Russian market. The high frequency of their contamination with tenuazonic acid, tenuazonic acid and, to a lesser extent, alternariol has been established, which indicates a potential risk to human health when tomato processing products are consumed. This indicates the need for a hygienic assessment of contamination the above products with tenuazonic acid, tenuazonic acid and alternariol. When calculating the potential intake of Alternaria toxins for different age population groups, it was shown that high levels of alternariol (up to 56.77 ng/kg body weight per day) could be obtained under daily consumption of tomato juice by adults and children under three years of age, as well as tenuazonic acid when consuming tomato juice contaminated at the 95th percentile level as part of the diet in organized groups for orphans and children without parental care.

Keywords: Alternaria toxins; tenuazonic acid; tenuazonic acid; alternariol; tomato products; contamination; HPLC-MS/MS; risk assessment

Микотоксины – токсичные метаболиты плесневых грибов – наиболее опасные природные загрязнители продовольственного сырья. Контроль загрязнения ими сельскохозяйственной продукции является условием предупреждения недопустимого риска, связанного с вредным воздействием на человека и будущие

поколения. Наиболее распространенными микотоксинами являются токсины грибов рода *Fusarium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и *Penicillium*.

Помидоры и продукты их переработки широко производятся и потребляются во всем мире. В 2020 г. производство томатов занимало 1-е место среди овощных

культур в мире [1]. По данным Минсельхоза России, урожай овощей в круглогодичных теплицах в 2022 г. значительно увеличился [2]. Около 70% продукции томатов предназначено для переработки на пюре, мякоть, соусы, соки и кетчупы.

Кетчуп является вторым по популярности соусом в России после майонеза. В 2022 г. российскими предприятиями было выпущено кетчупа и томатных соусов на 12,1% больше по сравнению с 2021 г. Потребление кетчупа занимает почти 13% от объема всех соусов и специй, продаваемых в России [3].

Известно, что микроскопические грибы *Alternaria* spp. являются основной причиной альтернариоза (сухая пятнистость) на свежих томатах, как в поле, так и после сбора урожая [4–6]. По нашим данным, в свежих томатах обнаруживали тентоксин (TEN, частота обнаружения – 27%), альтернариол (АОН, 9%) и теназуоновую кислоту (TeA, 9%); в плесневелых томатах частота загрязнения и уровни альтернариатоксинов значительно выше [7].

Установлена загрязненность микотоксинами *Alternaria* (альтернариатоксины, АТ) различных томатных продуктов [8–11]. По данным Европейского агентства по безопасности пищи (EFSA), АОН и TeA наиболее распространены среди АТ. Их обнаруживали чаще в зерновых, томатах и продуктах их переработки [12, 13].

В тесте Эймса и на культурах клеток млекопитающих (в экспериментах *in vitro*) было установлено, что АОН и метиловый эфир альтернариола (АМЕ) обладают мутагенными и генотоксическими свойствами. Получены единичные данные о степени токсичности АТ в экспериментах *in vivo*. Так, LD₅₀ при пероральном введении мышам и крысам натриевой соли TeA составила 81–186 мг/кг массы тела в сутки. Таким образом, данное вещество относится к веществам 3-го класса опасности [14, 15]. Употребление загрязненной АТ пищи рассматривают как возможную причину высокой заболеваемости раком пищевода в провинции Хэнань (Китай) [16, 17]. Высокую степень загрязненности пищевых продуктов TeA связывают с развитием тяжелого заболевания Оньялай (*onyalai*; *purpura thrombopenica tropica acuta*; острая тропическая тромбоцитопеническая пурпура), встречающегося в странах Африки к югу от пустыни Сахара [18].

В Российской Федерации ранее не изучали загрязненность токсинами грибов рода *Alternaria* продуктов переработки томатов. Учитывая, что, по данным EFSA, томаты и продукты из них являются одними из основных источников воздействия АТ с пищей на человека, **целью** данной работы было изучение частоты и уровня загрязнения ими томатной пасты, кетчупа и томатных соков, реализуемых на территории России, и провизорная оценка потенциального риска здоровью для населения России.

Материал и методы

Образцы продуктов переработки томатов покупали на предприятиях розничной торговли Москвы

и Московской области случайным образом. Исследовано 64 пробы продукции: 22 образца томатной пасты, 20 образцов кетчупа и 22 образца томатного сока отечественного и импортного производства.

Подготовку образцов для скрининга АТ в продуктах из томатов проводили в соответствии с разработанной методикой. В пробирку типа фалькон объемом 50 см³ отбирали измельченную пробу массой 5 г, добавляли 5 см³ дистиллированной воды (только для кетчупа и томатной пасты) и перемешивали, добавляли 10 см³ ацетонитрила, подкисленного 1% муравьиной кислотой, после 1 мин перемешивания на вортексе встряхивали на шейкере в течение 10 мин. Добавляли 1 г NaCl и 4 г безводного MgSO₄, интенсивно перемешивая вручную или на вортексе. Экстракт центрифугировали в течение 5 мин при 7000 об/мин на центрифуге Rotina 38 (Hettich, Германия), затем отбирали 1 см³ супернатанта и упаривали досуха на роторном испарителе (Rotovac, Германия). После этого перерастворяли в 500 мм³ смеси ацетонитрил : вода (20:80 об.). Полученный раствор переносили в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 см³ и центрифугировали в течение 10 мин при 15 000 об/мин на центрифуге (Thermo Scientific, США). В хроматографическую вialsу вносили 100 мм³ супернатанта, после добавления 100 мм³ метанола проводили идентификацию и количественное определение АТ методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) в режиме положительной электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении и динамического мониторинга выбранных переходов.

Анализ АТ проводили с использованием ВЭЖХ-системы (Agilent Technologies 1100), состоящей из градиентного насоса, термостата колонок, автосамплера и соединенной с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором (Triple Quad 6400). Разделение аналитов осуществляли на колонке, заполненной силикагелем с привитыми группами октадецилсилана (Zorbax SB-C18, 150×4,6 мм, 3,5 мкм, размер пор – 80Å, Agilent), в режиме градиентного элюирования смесью вода : ацетонитрил, модифицированной 0,1% муравьиной кислотой.

Использованы стандарты: АОН (99,3%), АМЕ (99,77%), альтенуен (ALT) (98%), тентоксин (TEN) (99,84%) (Fermentek, Израиль). Исходные растворы этих токсинов готовили в метаноле в концентрации 200 мкг/см³. Стандарт TeA с концентрацией 100,6 мкг/см³ был получен из компании Romer (Romer Labs, Biopure, Австрия). Все исходные растворы хранили при -18 °С.

Матричный эффект для всех токсинов, кроме TeA, был незначительным и не превышал 18%, для TeA составил 30%. Степени извлечения токсинов варьировали от 86% (TeA) до 110% (АМЕ). Пределы количественного определения метода для TEN, АМЕ, АОН, ALT и TeA составили 1, 4, 6, 8 и 20 мкг/кг соответственно.

Оценку риска здоровью, обусловленного загрязненностью АТ томатного сока, проводили на основании

Таблица 1. Частота обнаружения и уровни загрязнения продуктов переработки томатов альтернариатоксинами (64 образца)

Table 1. Occurrence of *Alternaria* toxins in tomato products (64 samples)

Токсин Toxin	Количество контаминированных проб, абс. (%) Number of positive samples, abs. (%)	Диапазоны загрязнения, мкг/кг (мкг/дм ³) Contamination range, µg/kg (µg/l)	Среднее содержание в загрязненных про- бах, мкг/кг (мкг/дм ³) Mean content in positive samples, µg/kg (µg/l)	Содержание в пробах всего ряда, мкг/кг (мкг/дм ³) MT content in total samples, µg/kg (µg/l)	
				M	95%
Томатная паста / Tomato pasta (n=22)					
ALT	22 (100)	14,0–561,6	105,4	105,4	153,5
TeA	20 (91)	25,2–1065,5	331,9	301,7	1053,2
АОН	7 (32)	14,0–200,1	129,0	41,1	121,9
АМЕ	5 (23)	5,9–62,0	24,2	5,5	32,0
TEN	2 (9)	1,0; 2,72	1,86	0,2	2,6
Кетчуп / Ketchup (n=20)					
ALT	9 (45)	8,9–49,1	21,7	9,8	42,0
TeA	7 (35)	20,0–341,5	102,6	35,9	74,3
АОН	5 (25)	15,3–37,6	21,3	5,3	16,6
TEN	1 (5)	2,0	2,0	0,1	0
Томатный сок / Tomato juice (n=22)					
TeA	12 (55)	21,1–203,5	81,3	44,4	104,2
АОН	5 (23)	12,2–22,6	16,6	3,8	14,6
ALT	2 (9)	10,1; 11,7	10,9	1,0	9,6
Продукты переработки томатов, всего / Tomato products, total (n=64)					
TeA	39 (61)	20,0–1065,5	213,6	130,2	721,0
ALT	33 (52)	8,9–200,1	76,8	39,6	145,3
АОН	17 (27)	12,2–561,6	64,3	17,1	39,6
АМЕ	5 (8)	5,9–62,0	24,2	1,9	7,1
TEN	3 (5)	1,0–2,7	1,9	0,1	0

сравнения величины суточного поступления АТ с величиной суточного порога их токсического воздействия (ТТС) на человека. Расчетное суточное поступление токсинов с томатным соком рассчитывали по формуле:

$$N_{\text{расч.}} = \frac{M \times P}{w},$$

где $N_{\text{расч.}}$ – расчетное суточное поступление АТ, нг/кг массы тела; M – среднее содержание АТ в томатном соке, мкг/дм³; P – потребление томатного сока, см³/сут; w – масса тела, кг.

Результаты и обсуждение

Изучение частоты и уровня контаминации продуктов переработки томатов АТ позволило установить, что приоритетными загрязнителями для этого вида продукции являются TeA (61% от общего количества образцов, уровень загрязнения до 1065,5 мкг/кг), ALT (52%, до 200,1 мкг/кг) и АОН (27%, до 561,6 мкг/кг) (табл. 1). TEN в анализируемых образцах обнаруживали крайне редко, на низких уровнях загрязнения (см. табл. 1). Среди изученных образцов продуктов переработки томатов наиболее загрязненными токсинами по частоте

обнаружения и уровням загрязнения АТ оказались образцы томатной пасты, наименее – томатные соки, кетчупы заняли промежуточное положение.

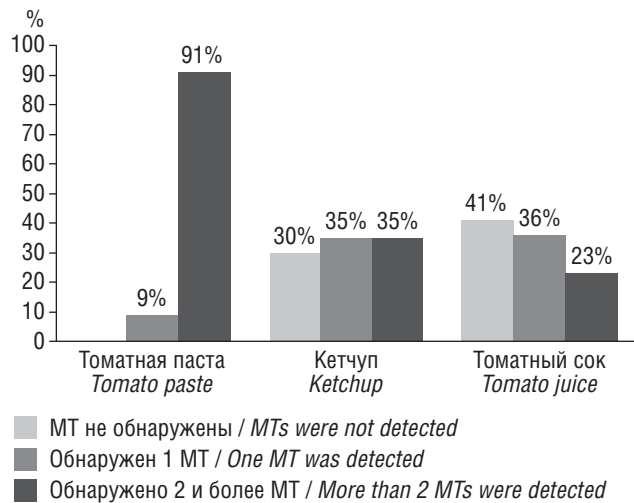
Все изученные образцы томатной пасты ($n=22$) содержали ALT, среднее содержание токсина составило около 100 мкг/кг (см. табл. 1). J. Walravens и соавт. также сообщали об обнаружении ALT в 55% исследованных образцов томатной пасты, однако уровни загрязнения были меньше, до 62 мкг/кг [10]. TeA была найдена в 91% случаев, ее среднее содержание в загрязненных пробах составило около 300 мкг/кг. Имеются сведения о выявлении TeA в образцах томатной пасты (концентрате): частота загрязнения токсином в них варьировала от 60 до 100%, а максимальные уровни загрязнения – от 29 до 5955 мкг/кг [6, 10, 15, 19, 20].

АОН и АМЕ обнаруживали реже – в 32 и 23% случаев соответственно. Уровни загрязнения АОН также находились в более низком диапазоне (см. табл. 1). Среднее содержание АОН и АМЕ в загрязненных пробах составило соответственно 129,0 и 24,2 мкг/кг. Об обнаружении АОН в томатных концентратах также сообщалось в ряде публикаций: уровни загрязнения варьировали от 2,9 до 105,3 мкг/кг [10, 15, 21]. В исследованиях С. Mujahid и соавт. и J. Walwarens и соавт. в томатном концентрате содержание АМЕ было значительно ниже (до 7,9 мкг/кг) [10, 15], чем в нашем исследовании. Что касается TEN, то этот АТ был найден только в 2 образцах

в количестве 1,0 и 2,7 мкг/кг. По данным J. Walravens и соавт., этот токсин был выявлен на низких уровнях загрязнения – до 8,9 мкг/кг [10].

Изучение загрязненности АТ образцов кетчупа (см. табл. 1) показало, что наиболее распространенным токсином в этих образцах оказался АЛТ. Он был выявлен в 9 из 20 исследованных образцов в количестве до 50 мкг/кг, в среднем 21,7 мкг/кг. Реже, в 35% образцов обнаруживали ТеА на уровне до 350 мкг/кг (в среднем 102,6 мкг/кг). Ранее ТеА часто обнаруживали в образцах кетчупа: частота загрязнения варьировала от 50 до 100%, уровни загрязнения – от 0,3 до 633,4 мкг/кг [22, 23]. По результатам наших исследований, токсин АОН был найден в каждом 4-м образце на уровне от 15 до 38 мкг/кг. При исследовании кетчупа в Китае и Южной Корее уровни загрязнения АОН варьировали в диапазоне от 2,7 до 14,6 и от 1,4 до 1,8 мкг/кг соответственно [22, 23]. О значительно более высоких уровнях загрязнения АОН сообщали К. Zhao и соавт. – от 10,2 до 1787 мкг/кг [24]. Только один из изученных в данном исследовании образцов был загрязнен ТЕН на уровне 2 мкг/кг. Следовые количества АМЕ были выявлены в 2 образцах.

Образцы томатных соков оказались наименее загрязненными АТ по сравнению с пробами кетчупа и пасты, что закономерно обусловлено меньшим содержанием в них сухих веществ. В этом виде продукции были найдены 3 токсина: ТеА, АОН и АЛТ. Наиболее распространенной из них в томатном соке оказалась ТеА, выявленная в 55% образцов в количестве от 21,1 до 203,5 мкг/кг. Реже, в каждом 4-м образце обнаруживали АОН на уровне от 13,5 до 22,6 мкг/кг. 2 из 22 образцов содержали АЛТ на уровне около 10 мкг/кг. Частота загрязнения ТеА образцов томатного сока в ряде исследований варьировала от 40 до 100%, а уровни загрязнения – от 0,2 до 340 мкг/кг



Частота комбинированного загрязнения альтернариатоксинами некоторых продуктов переработки томатов

MT – микотоксины.

The frequency of combined contamination of some types of tomato products with *Alternaria* toxins

MT – mycotoxins.

[10, 22–25]. В отличие от полученных нами данных, К. Zhao и соавт. обнаружили АОН во всех 9 исследованных образцах сока на более высоких уровнях загрязнения – до 278 мкг/кг [24]. При этом, по данным других авторов [10, 22, 23], уровни загрязнения АОН в соках не превышали 27 мкг/кг.

Изучение совместной контаминации токсинами продуктов переработки томатов позволило установить, что 91% из 22 исследованных образцов пасты был загряз-

Таблица 2. Одновременное обнаружение нескольких альтернариатоксинов (АТ) в образцах продуктов переработки томатов

Table 2. Simultaneous detection of some *Alternaria* toxins (AT) in tomato product samples

Продукт Product	$n_{\text{конт}}/n_{\text{смп}}/n$	Выявляемые одновременно АТ Simultaneously detected AT	Уровни загрязнения, мкг/кг (мкг/дм ³) Contamination levels, $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($\mu\text{g}/\text{l}$)
Паста томатная Tomato paste	12/22	АЛТ+ТеА	АЛТ: 55,3–153,6; ТеА: 25,2–1054,5
	4/22	АЛТ+ТеА+АОН+АМЕ	АЛТ: 57,1–200,1; ТеА: 169,8–1065,5; АОН: 31,0–561,6; АМЕ: 7,3–62,0
	2/22	АЛТ+ТеА+АОН	АЛТ: 57,2; 131,0; ТеА: 124,5; 421,5; АОН: 14,0; 22,0
	1/22	АЛТ+ТеА+АОН+ТЕН	АЛТ: 101,3; ТеА: 1028,8; АОН: 122,4; ТЕН: 1,0
	1/22	АЛТ+ТеА+ТЕН+АМЕ	АЛТ: 90,1; ТеА: 704,8; ТЕН: 2,7; АМЕ: 5,9
Кетчуп Ketchup	2/20	АОН+ТеА	АОН: 15,8; 37,6; ТеА: 160,4; 341,5
	2/20	АОН+АЛТ	АОН: 16,6; 21,3; АЛТ: 42,0; 49,1
	1/20	ТеА+АЛТ	ТеА: 74,3; АЛТ: 8,9
	1/20	АОН+ТеА+АЛТ	АОН: 15,3; ТеА: 73,6; АЛТ: 35,1
	1/20	ТеА+ТЕН	ТеА: 22,5; ТЕН: 2,0
Томатный сок Tomato juice	4/22	АОН+ТеА	АОН: 12,2–22,6; ТеА: 52,0–136,1
	1/22	АОН+ТеА+АЛТ	АОН: 13,5; ТеА: 60,2; АЛТ: 10,1

Примечание. * – n – количество исследованных образцов; $n_{\text{конт}}$ – количество контаминированных образцов.

Note. * – n – total number of studied samples; n_{cont} – number of contaminated samples.

Таблица 3. Расчетное среднее поступление некоторых альтернариатоксинов (АТ) с томатным соком

Table 3. Estimated *Alternaria* toxins (AT) daily intake per person with tomato juices

Микотоксин <i>Mycotoxin</i>	Расчетное суточное поступление АТ для населения России в целом, нг/кг массы тела в сутки (% от ТТС) (2,45 см ³ /сут) <i>Estimated AT daily intake for Russian population on average (2,45 ml/day), ng/kg b.w. per day (% of TTC)</i>		Расчетное суточное поступление АТ для населения, регулярно потребляющего томатный сок, нг/кг массы тела в сутки (% от ТТС) (233,59 см ³ /сут) <i>Estimated AT daily intake for consumers (233,59 ml/day), ng/kg b.w. per day (% of TTC)</i>	
	среднее / mean	95-й перцентиль / 95%	среднее / mean	95-й перцентиль / 95%
TeA	1,55 (0,1)	3,65 (0,2)	148,16 (9,9)	347,72 (23,2)
АОН	0,13 (5,3)	0,51 (20,4)	12,68 (504,2)	48,72 (1948,8)
ALT	0,04 (0,003)	0,34 (0,02)	3,34 (0,2)	32,04 (2,1)

нен 2 и более МТ (см. рисунок, табл. 2): в 12 образцах были найдены одновременно токсины TeA и ALT; в 2 образцах – вместе с АОН. 6 проб пасты содержали по 4 АТ, при этом 4 пробы были загрязнены ALT+TeA+АОН+АМЕ, в единичных случаях выявляли ALT+TeA+TEN в сочетании с АОН или АМЕ.

В 6 из 20 образцов кетчупа обнаруживали по 2 АТ и 1 образец одновременно содержал 3 токсина (АОН+TeA+ALT).

Образцы томатного сока в 23% случаев были загрязнены несколькими АТ: в 4 из 22 проб обнаружили TeA с АОН, в 1 случае наряду с этими АТ обнаружили и ALT.

Следует отметить, что сочетанное поступление токсинов *Alternaria* может оказывать более выраженное негативное влияние на здоровье по сравнению с токсическими эффектами отдельных АТ [26].

На основании полученных данных был проведен расчет нагрузки АТ при потреблении томатных соков. Исходя из сведений об уровнях их контаминации и оценки их вклада в среднее хроническое поступление с пищей (см. табл. 1), в качестве приоритетных контаминантов были выбраны TeA, АОН и ALT.

Сведения о потреблении томатного сока были взяты из базы данных Росстата по выборочному наблюдению рационов питания населения России за 2008 г. Среднее потребление томатного сока составило 2,45 см³/сут; для потребителей этого напитка – варьировало от 7 до 1000 см³/сут, в среднем – 233,59 см³/сут. Средняя масса тела человека была принята за 70 кг.

На основании результатов скрининга загрязнения АТ томатных соков по данным настоящего исследования использовали величины среднего содержания токсинов и 95-го персентилля. Расчет потенциальной нагрузки АТ на человека при потреблении томатного сока был произведен относительно ТТС на человека: для TeA и TEN –

1500 нг/кг массы тела; АОН и АМЕ – 2,5 нг/кг массы тела [11]. Для ALT сочли возможность использовать значение 1500 нг/кг массы тела в сутки, поскольку в бактериальном тесте Эймса *in vitro* этот токсин не проявлял мутагенного действия и данных об его генотоксичности у млекопитающих нет [15].

Полученные данные свидетельствуют, что расчетная нагрузка АТ при ежедневном потреблении томатного сока для населения в целом ниже ТТС АТ. При регулярном потреблении томатного сока, загрязненного АОН, как на среднем уровне загрязнения, так и на уровне 95-го персентилля расчетная нагрузка АОН может более чем в 5 раз превысить величину ТТС, и ее следует оценивать как представляющую серьезный риск для здоровья населения (табл. 3).

При расчете поступления АТ для детей принимали массу их тела в соответствии со стандартами ВОЗ¹. Согласно Изменению к разделу 1 главы II Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)², для детей старше 6 мес жизни разрешается употреблять томатный сок в виде монокомпонентных или смешанных соков. В соответствии с СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения» суточная порция фруктовых соков для детей в возрасте 6 мес составляет 50–60 см³, 7 мес – 70 см³, 8 мес – 80 см³, 9–12 мес – 90–100 см³. В среднесуточных наборах для детей, оставшихся без попечения родителей и детей-сирот, в возрасте от 12 до 36 мес порция соков составляет 150 см³, от 3 лет и старше – 200 см³. В среднесуточных наборах для организации питания детей, обучающихся в образовательных учреждениях кадетского типа, заложено потребление 200 см³ для детей 5–11-х классов.

¹ WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization, 2006. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/924154693X>

² Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 707 с. (с изм. на 22.02.2022). [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902249109>

Таблица 4. Расчетная суточная нагрузка альтернатоксинами (АТ) на детей при потреблении томатных соков (1 порция в сутки), нг/кг массы тела в сутки (% от ТТС)**Table 4.** Estimated mean intake of *Alternaria* toxins (AT) with tomato juice (1 portion per day) for children, ng/kg b.w. per day (% of TTC)

Возраст детей <i>Children age</i>	Нагрузка АТ <i>Intake of AT</i>	АТ (содержание среднее и 95% перцентиль, мкг/дм ³) / АТ (<i>mean content and 95%, µg/l</i>)		
		ТеА (44,4 и/and 104,2)	АОН (3,8 и/and 14,6)	АЛТ (1,0 и/and 9,6)
С учетом примерной схемы питания детей 1-го года жизни / According to the approximate nutritional plan for children in the first year of life				
6–12 мес <i>6–12 months</i>	средняя / <i>mean</i>	278,54–442,23 (18,6–29,5)	23,84–36,85 (953,6–1596,6)	6,27–10,2 (0,4–0,7)
	95%	653,69–1039,24 (43,6–69,3)	91,5–141,5 (3660–5660)	60,2–97,9 (4,0–6,5)
Дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей / Orphaned children and legally free children				
1–3 года <i>1–3 years old</i>	средняя <i>mean</i>	584,21–663,35 (39,0–44,2)	48,31–56,77 (1932,2–2270,9)	12,7–14,9 (0,9–1,0)
	95%	1372,9–1558,9 (91,5–103,9)	185,51–218,00 (7420,4–8719,9)	121,92–143,04 (8,1–9,5)

Расчет потенциальной нагрузки наиболее распространенными токсинами на детей при потреблении томатного сока (табл. 4) был произведен с применением величин их среднего содержания и 95-го персентилля (см. табл. 1).

Данные расчетного поступления АОН, ТеА и АЛТ с томатными соками, представленными на рынке России, показали возможность превышения величины токсического воздействия АОН для детей, ежедневно потребляющих этот продукт (от 954 до 5660% от ТТС) или реже – с частотой потребления 1 раз в неделю (от 136,2 до 808,6% от ТТС). При этом расчетные данные показали, что ежедневное потребление томатного сока, загрязненного ТеА на уровне 95-го персентилля, также может представлять риск для здоровья при организованном питании детей-сирот и оставшихся без попечения родителей (см. табл. 4).

Выводы

1. Установлено, что среди микотоксинов, продуцируемых грибами рода *Alternaria*, приоритетными загрязнителями продуктов переработки томатов являются ТеА, АОН и АЛТ.

2. Показана возможность поступления высоких концентраций АОН при потреблении томатного сока с пищей для детей (от 953,6 до 8719,9% от ТТС) и для взрослого населения, ежедневно потребляющих этот вид продукции переработки томатов (504,2–1948,8% от ТТС).

3. Для решения вопроса о регламентировании содержания АТ в продуктах переработки томатов (паста, кетчуп, сок) целесообразно продолжить исследования по накоплению данных о загрязненности томатных соков, предназначенных для питания детей, АОН; томатной пасты и кетчупа – АОН и ТеА.

Сведения об авторах

Седова Ирина Борисовна (*Irina B. Sedova*) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: isedova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6011-4515>

Чалый Захар Андреевич (*Zakhar A. Chalyy*) – младший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: brew@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9371-8163>

Иванова Ульяна Валерьевна (*Ulyana V. Ivanova*) – лаборант-исследователь лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ds557@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8962-9133>

Тутельян Виктор Александрович (*Victor A. Tutelyan*) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tutelyan@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Литература

- Тугова Т.Н., Несмелова Л.А. Анализ мирового производства овощных культур // Вестник Ижевской государственной сельскохозяйственной академии. 2022. Т. 4, № 72. С. 41–49. DOI: https://doi.org/10.48012/1817-5457_2022_4_41-49
- URL: <https://www.retail.ru/rbc/pressreleases/situatsiya-na-rynke-tomatov>
- Мехедькин А.А. Анализ мирового рынка специй // Управление рисками в АПК. 2019. № 5. С. 50–63. URL: <http://www.agrorisk.ru/20190505>

4. Andersen B., Frisvad J.C. Natural occurrence of fungi and fungal metabolites in moldy tomatoes // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52. P. 7507–7513. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf048727k>
5. da Cruz Cabral L., Rodríguez A., Delgado J., Patriarca A. Understanding the effect of postharvest tomato temperatures on two toxigenic *Alternaria* spp. strains: growth, mycotoxins and cell-wall integrity-related gene expression // *J. Sci. Food Agric.* 2019. Vol. 99. P. 6689–6695. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.9950>
6. Bertuzzi T., Rastelli S., Pietri A., Gianni P. *Alternaria* toxins in tomato products in Northern Italy in the period 2017–2019 // *Food Addit. Contam. Part B Surveill.* 2021. Vol. 14, N 3. P. 170–176. DOI: <https://doi.org/10.1080/19393210.2021.1895325>
7. Чалый З.А., Соколов И.Е. Анализ загрязненности микотоксинами томатов // Материалы V Школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний». Москва, 2022. С. 106–107. ISBN 978-5-990949-8-9.
8. Terminiello L., Patriarca A., Pose G., Fernandez Pinto V. Occurrence of alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid in Argentinean tomato puree // *Mycotoxin Res.* 2006. Vol. 22, N 4. P. 236–240. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02946748>
9. Lopez P., Venema D., Rijk T., de Kok A., Scholten J.M., Mol H.G.J., de Nijs M. Occurrence of *Alternaria* toxins in food products in the Netherlands // *Food Control.* 2016. Vol. 60. P. 196–204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.07.032>
10. Walravens J., Mikula H., Rychlik M., Asam S., Devos T., Njumbe Ediage E. et al. Validated UPLC-MS/MS methods to quantitate free and conjugated *Alternaria* toxins in commercially available tomato products and fruit and vegetable juices in Belgium // *J. Agric. Food Chem.* 2016. Vol. 64, N 24. P. 5101–5109. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01029>
11. Puntcher H., Kütt M.L., Skrinjar P., Mikula H., Podlech J., Fröhlich J. et al. Tracking emerging mycotoxins in food: development of an LC-MS/MS method for free and modified *Alternaria* toxins // *Anal. Bioanal. Chem.* 2018. Vol. 410. P. 4481–4494. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1105-8>
12. EFSA (European Food Safety Authority); Arcella D., Eskola M., Gomez Ruiz J.A. Dietary exposure assessment to *Alternaria* toxins in the European population // *EFSA J.* 2016. Vol. 14, N 12. Article ID e04654. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4654>
13. Bernal R.Á.R., Reynoso C.M., Londoño G.V.A., Broggi L.E., Resnik S.L. *Alternaria* toxins in Argentinean wheat, bran, and flour // *Food Addit. Contam. Part B Surveill.* 2019. Vol. 12. P. 24–30. DOI: <https://doi.org/10.1080/19393210.2018.1509900>
14. EFSA on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of *Alternaria* toxins in feed and food // *EFSA J.* 2011. Vol. 9, N 10. Article ID 2407. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2407>
15. Mujahid C., Savoy M.-C., Baslé Q., Woo P.M., Ee E.C.Y., Mottier P. et al. Levels of *Alternaria* toxins in selected food commodities including green coffee // *Toxins.* 2020. Vol. 12. Article ID 595. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12090595>
16. Liu G.T., Qian Y.Z., Zhang P., Dong W.H., Qi Y.M., Guo H.T. Etiologic role of *Alternaria alternata* in human esophageal cancer // *Chin. Med. J.* 1992. Vol. 105, N 5. P. 394–400.
17. Chen A., Mao X., Sun Q., Wei Z., Li J., You Y. et al. *Alternaria* mycotoxins: an overview of toxicity, metabolism, and analysis in food // *J. Agric. Food Chem.* 2021. Vol. 69, N 28. P. 7817–7830. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03007>
18. de Oliveira R.C., Carnielli-Queiroz L., Correa B. *Epicoecum sorghinum* in food: occurrence, genetic aspects and tenuazonic acid production // *Curr. Opin. Food Sci.* 2018. Vol. 23. P. 44–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.05.011>
19. Asam S., Rychlik M. Recent developments in stable isotope dilution assays in mycotoxin analysis with special regard to *Alternaria* toxins // *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. Vol. 407, N 25. P. 7563–7577. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8904-y>
20. Lohrey L., Marschik S., Cramer B., Humpf H.-U. Large-scale synthesis of isotopically labeled ¹³C₂-tenuazonic acid and development of a rapid HPLC-MS/MS method for the analysis of tenuazonic acid in tomato and pepper products // *J. Agric. Food Chem.* 2013. Vol. 61. P. 114–120. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf305138k>
21. Haro M.L.M., Cabrera G., Pinto V.F., Patriarca A. *Alternaria* toxins in tomato products from the Argentinean market // *Food Control.* 2023. Vol. 147. Article ID 109607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109607>
22. Ji X., Deng T., Xiao Y., Jin C., Lyu W., Wu Z. et al. Emerging *Alternaria* and *Fusarium* mycotoxins in tomatoes and derived tomato products from the China market: occurrence, methods of determination, and risk evaluation // *Food Control.* 2023. Vol. 145. Article ID 109464. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109464>
23. Woo S.Y., Lee S.Y., Jeong T.K., Park S.M., Auh J.H., Shin H.-S. et al. Natural occurrence of *Alternaria* toxins in agricultural products and processed foods marketed in South Korea by LC-MS/MS // *Toxins (Basel).* 2022. Vol. 14, N 12. Article ID 824. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins14120824>
24. Zhao K., Shao B., Yang D., Li F. Natural occurrence of four *Alternaria* mycotoxins in tomato- and citrus-based foods in China // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63, N 1. P. 343–348. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf5052738> PMID: 25520156.
25. Zhao K., Shao B., Yang D., Li F., Zhu J. Natural occurrence of *Alternaria* toxins in wheat-based products and their dietary exposure in China. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. Article ID e0132019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132019>
26. Hickert S., Krug I., Cramer B., Humpf H.-U. Detection and quantitative analysis of the non-cytotoxic allo-tenuazonic acid in tomato products by stable isotope dilution HPLC-MS/MS // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63. P. 10 879–10 884. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04812>
27. Crudo F., Varga E., Aichinger G., Galaverna G., Marko D., Dall'Asta C. et al. Co-occurrence and combinatory effects of *Alternaria* mycotoxins and other xenobiotics of food origin: current scenario and future perspectives // *Toxins.* 2019. Vol. 11. Article ID 640. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11110640>

References

1. Tutova T.N., Nesselova L.A. Analysis of world production of vegetable crops. *Vestnik Izhevskoy gosudarstvennoy sel'skokhozyaystvennoy akademii* [Bulletin of Izhevsk State Agricultural Academy]. 2022; 4 (72): 41–9. DOI: https://doi.org/10.48012/1817-5457_2022_4_41-49 (in Russian)
2. URL: <https://www.retail.ru/rbc/pressreleases/situatsiya-na-rynke-tomatov>
3. Mekhed'kin A.A. World spice market analysis. *Upravlenie riskami v APK* [Risk Management in Agribusiness]. 2019; (5): 50–63. URL: <http://www.agrorisk.ru/20190505> (in Russian)
4. Andersen B., Frisvad J.C. Natural occurrence of fungi and fungal metabolites in moldy tomatoes. *J Agric Food Chem.* 2004; 52: 7507–13. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf048727k>
5. da Cruz Cabral L., Rodríguez A., Delgado J., Patriarca A. Understanding the effect of postharvest tomato temperatures on two toxigenic *Alternaria* spp. strains: growth, mycotoxins and cell-wall integrity-related gene expression. *J Sci Food Agric.* 2019; 99: 6689–95. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.9950>
6. Bertuzzi T., Rastelli S., Pietri A., Gianni P. *Alternaria* toxins in tomato products in Northern Italy in the period 2017–2019. *Food Addit Contam Part B Surveill.* 2021; 14 (3): 170–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/19393210.2021.1895325>
7. Chaliy Z.A., Sokolov I.E. Analysis of mycotoxin's contamination of tomato. In: *Materials of the V School of Young Scientists «Fundamentals of healthy eating and ways to prevent alimentary-dependent diseases»*. Moscow, 2022: 106–7. ISBN 978-5-990949-8-9. (in Russian)
8. Terminiello L., Patriarca A., Pose G., Fernandez Pinto V. Occurrence of alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid in Argentinean tomato puree. *Mycotoxin Res.* 2006; 22 (4): 236–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02946748>
9. Lopez P., Venema D., Rijk T., de Kok A., Scholten J.M., Mol H.G.J., de Nijs M. Occurrence of *Alternaria* toxins in food products in the Netherlands. *Food Control.* 2016; 60: 196–204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.07.032>
10. Walravens J., Mikula H., Rychlik M., Asam S., Devos T., Njumbe Ediage E., et al. Validated UPLC-MS/MS methods to quantitate free and conjugated *Alternaria* toxins in commercially available tomato products and fruit and vegetable juices in Belgium. *J Agric Food Chem.* 2016; 64 (24): 5101–9. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01029>
11. Puntcher H., Kütt M.L., Skrinjar P., Mikula H., Podlech J., Fröhlich J., et al. Tracking emerging mycotoxins in food: development of an LC-MS/MS method for free and modified *Alternaria* toxins. *Anal Bioanal Chem.* 2018; 410: 4481–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1105-8>
12. EFSA (European Food Safety Authority); Arcella D., Eskola M., Gomez Ruiz J.A. Dietary exposure assessment to *Alternaria* toxins in the European population. *EFSA J.* 2016; 14 (12): e04654. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4654>
13. Bernal R.Á.R., Reynoso C.M., Londoño G.V.A., Broggi L.E., Resnik S.L. *Alternaria* toxins in Argentinean wheat, bran, and flour. *Food*

- Addit Contam Part B Surveill. 2019; 12: 24–30. DOI: <https://doi.org/10.1080/19393210.2018.1509900>
14. EFSA on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of *Alternaria* toxins in feed and food. EFSA J. 2011; 9 (10): 2407. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2407>
 15. Mujahid C., Savoy M.-C., Baslé Q., Woo P.M., Ee E.C.Y., Mottier P., et al. Levels of *Alternaria* toxins in selected food commodities including green coffee. Toxins. 2020; 12: 595. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins12090595>
 16. Liu G.T., Qian Y.Z., Zhang P., Dong W.H., Qi Y.M., Guo H.T. Etiologic role of *Alternaria alternata* in human esophageal cancer. Chin Med J. 1992; 105 (5): 394–400.
 17. Chen A., Mao X., Sun Q., Wei Z., Li J., You Y., et al. *Alternaria* mycotoxins: an overview of toxicity, metabolism, and analysis in food. J Agric Food Chem. 2021; 69 (28): 7817–30. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03007>
 18. de Oliveira R.C., Carnielli-Queiroz L., Correa B. *Epicoccum sorghinum* in food: occurrence, genetic aspects and tenuazonic acid production. Curr Opin Food Sci. 2018; 23: 44–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.05.011>
 19. Asam S., Rychlik M. Recent developments in stable isotope dilution assays in mycotoxin analysis with special regard to *Alternaria* toxins. Anal Bioanal Chem. 2015; 407 (25): 7563–77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8904-y>
 20. Lohrey L., Marschik S., Cramer B., Humpf H.-U. Large-scale synthesis of isotopically labeled ¹³C₂-tenuazonic acid and development of a rapid HPLC-MS/MS method for the analysis of tenuazonic acid in tomato and pepper products. J Agric Food Chem. 2013; 61: 114–20. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf305138k>
 21. Haro M.L.M., Cabrera G., Pinto V.F., Patriarca A. *Alternaria* toxins in tomato products from the Argentinean market. Food Control. 2023; 147: 109607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109607>
 22. Ji X., Deng T., Xiao Y., Jin C., Lyu W., Wu Z., et al. Emerging *Alternaria* and *Fusarium* mycotoxins in tomatoes and derived tomato products from the China market: occurrence, methods of determination, and risk evaluation. Food Control. 2023; 145: 109464. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109464>
 23. Woo S.Y., Lee S.Y., Jeong T.K., Park S.M., Auh J.H., Shin H.-S., et al. Natural occurrence of *Alternaria* toxins in agricultural products and processed foods marketed in South Korea by LC-MS/MS. Toxins (Basel). 2022; 14 (12): 824. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins14120824>
 24. Zhao K., Shao B., Yang D., Li F. Natural occurrence of four *Alternaria* mycotoxins in tomato- and citrus-based foods in China. J Agric Food Chem. 2015; 63 (1): 343–8. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf5052738> PMID: 25520156.
 25. Zhao K., Shao B., Yang D., Li F., Zhu J. Natural occurrence of *Alternaria* toxins in wheat-based products and their dietary exposure in China. PLoS One. 2015; 10: e0132019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132019>
 26. Hickert S., Krug I., Cramer B., Humpf H.-U. Detection and quantitative analysis of the non-cytotoxic allo-tenuazonic acid in tomato products by stable isotope dilution HPLC-MS/MS. J Agric Food Chem. 2015; 63: 10 879–84. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04812>
 27. Crudo F., Varga E., Aichinger G., Galaverna G., Marko D., Dall'Asta C., et al. Co-occurrence and combinatory effects of *Alternaria* mycotoxins and other xenobiotics of food origin: current scenario and future perspectives. Toxins. 2019; 11: 640. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins11110640>

Для корреспонденции

Крылова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры семейной медицины ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Телефон: (846) 333-48-36
E-mail: raznoe.2009@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1757-0774>

Крылова И.А.

Особенности пищевого поведения пациентов, считающих себя здоровыми

Features of the eating behavior of patients who consider themselves healthy

Krylova I.A.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, Российская Федерация

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 443099, Samara, Russian Federation

Алиментарно-зависимые заболевания стали одной из причин преждевременной смертности трудоспособного населения. Факторами риска этих заболеваний являются индивидуальные особенности рациона и режима питания. Своевременное их выявление и коррекция необходимы для ранней диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний.

Цель исследования – определить особенности структуры фактического потребления основных групп пищевых продуктов и пищевого поведения амбулаторных пациентов, подлежащих периодическим медицинским осмотрам, считающих себя здоровыми.

Материал и методы. В обсервационном стратифицированном исследовании собраны клинические данные, данные о физической активности (*International Questionnaire on Physical Activity*), проведен анализ фактического потребления пищевых продуктов (с помощью программного комплекса «Нутри-Проф») с детализацией индивидуального режима питания у 228 амбулаторных пациентов (122 мужчин и 106 женщин в возрасте от 18 до 72 лет).

Результаты. Пищевое поведение пациентов, считающих себя здоровыми, часто характеризовалось отсутствием регулярности приемов пищи и дисбалансом рациона питания. Необходимость его коррекции определена у 183 (80,3%) пациентов. У большинства пациентов выявлены следующие мотивы нездорового стиля питания: «нет причин, препятствующих здоровому питанию» и «я вполне здоров, могу позволить себе несоблюдение правил здорового питания», у каждого пятого – «отсутствие поддерживающего лица в создании правильного режима питания». Среди мужчин достоверно чаще встречалось большее потребление

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Крылова И.А. Особенности пищевого поведения пациентов, считающих себя здоровыми // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 112–119. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-112-119>

Статья поступила в редакцию 09.10.2023. Принята в печать 19.01.2024.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Krylova I.A. Features of the eating behavior of patients who consider themselves healthy. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 112–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-112-119> (in Russian)

Received 09.10.2023. Accepted 19.01.2024.

мясных продуктов, яиц, хлебобулочных изделий, картофеля, добавленного сахара и добавленной соли ($p < 0,05$); в рационе женщин – достоверно выше содержание молочных продуктов, растительного масла и овощей ($p < 0,01$). При высокой физической активности обнаружена тенденция к потреблению продуктов в соответствии с современными критериями здорового питания, а при низкой физической активности пациенты не соблюдали нормы здорового питания. Они потребляли меньше рыбных продуктов, овощей, фруктов, растительных масел ($p < 0,01$) и яиц ($p < 0,05$), больше хлебобулочных изделий ($p < 0,05$) при более выраженном избыточном потреблении добавленного сахара ($p > 0,05$) и соли ($p < 0,05$).

Заключение. Выработанный в течение жизни стиль питания пациентов, считающих себя здоровыми, требует его коррекции амбулаторным врачом в рамках лечебно-профилактических консультаций.

Ключевые слова: пищевое поведение; пациенты, считающие себя здоровыми; рацион питания; потребление

Non-communicable diseases have become one of the causes of premature mortality among the able-bodied population. The risk factors these diseases are individual characteristics of the diet and nutritional regimen. Their timely detection and correction are necessary for the early diagnosis, treatment and prevention of chronic non-communicable diseases.

The purpose of the study was to determine the features of the structure of the actual consumption of the main food groups and the eating behavior of outpatients who are subject to periodic medical examinations and consider themselves healthy.

Material and methods. The observational stratified study has been conducted. Clinical data, data on physical activity (International Questionnaire on Physical Activity) were collected, an analysis of actual food consumption was carried out (using the Nutri-Prof software package) detailing individual nutrition in 228 outpatients (122 men and 106 women aged 18 to 72 years).

Results. The eating behavior of patients who consider themselves healthy was often characterized by a lack of regularity of meals and an imbalance in the composition of the diet. The need for its correction was determined in 183 (80.3%) patients. The majority of patients revealed the following motives for an unhealthy eating style: “there are no reasons preventing a healthy diet” and “I am quite healthy, I can afford not to follow the rules of a healthy diet”, every fifth patient has “the lack of a supportive person in creating a proper diet”. Among men, higher consumption of meat products, eggs, bakery, potatoes, added sugar and added salt was significantly more common ($p < 0.05$); in the diet of women there was a significantly higher level of dairy products, vegetable oil and vegetables was significantly ($p < 0.01$). With high physical activity, a tendency was found to consume foods in accordance with modern criteria of a healthy diet, and with low physical activity, patients did not comply with the norms of a healthy diet. They consumed less fish products, vegetables, fruits, vegetable oils ($p < 0.01$) and eggs ($p < 0.05$), more bakery ($p < 0.05$) with more pronounced excess intake of added sugar ($p > 0.05$) and salt ($p < 0.05$).

Conclusion. Dietary pattern of patients who consider themselves healthy, developed during their lifetime, requires its correction by an outpatient physician within the framework of therapeutic and preventive consultations.

Keywords: eating behavior; patients who consider themselves healthy; diet; consumption

Алиментарно-зависимые заболевания (метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, онкологические заболевания) стали одной из причин преждевременной смертности трудоспособного населения [1–3]. Значимыми факторами риска этих заболеваний являются индивидуальные особенности потребления основных продуктов питания [1, 4, 5]. Возраст человека, его физическое состояние и генетические особенности определяют индивидуальные потребности организма в микронутриентах, обеспечиваемые потреблением основных групп пищевых продуктов [4–6]. Повышенное потребление насыщенных жиров [7] и холестерина в составе пищевых продуктов повышает смертность

от рака молочной железы [7, 8]. Разработаны рациональные нормы потребления пищевых продуктов для обеспечения здорового питания (приказ Минздрава России от 19.08.2016 № 614 «Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающим современным требованиям здорового питания»), варианты оценки адекватности питания по потреблению продуктов и блюд (в форме брутто) методом анкетирования и последующего анализа данных с помощью программ ЭВМ [9–11] и соответствия рациона питания определенному уровню физической активности (ФА) [4, 12]. Доказана объективность комплексной оценки алиментарно-обусловленных рисков здоровью автоматизированными программными комплексами, учитывающими

современные базы данных химического состава пищевых продуктов и блюд, на основе которой можно создавать оптимальные индивидуальные рационы питания, в том числе с целью мониторинга состояния питания в различных группах населения: здоровых и имеющих заболевания, принадлежащих и не принадлежащих к организованным коллективам [13, 14]. При этом недостаточно изучены особенности питания и пищевого поведения пациентов, считающих себя здоровыми, для своевременного выявления и коррекции нарушений питания с целью ранней диагностики, лечения и профилактики хронических заболеваний [9–12] в этой категории обследованных.

Цель исследования – определить особенности структуры фактического потребления основных групп пищевых продуктов и пищевого поведения амбулаторных пациентов, подлежащих периодическим медицинским осмотрам, считающих себя здоровыми.

В задачи исследования входило определить параметры фактического питания, структуру суточного потребления основных групп пищевых продуктов у пациентов, подлежащих периодическим медицинским осмотрам, в зависимости от их гендерной принадлежности и уровня ФА.

Материал и методы

Проведено наблюдательное стратифицированное исследование. Обследованы 228 амбулаторных пациентов (122 мужчины и 106 женщин в возрасте от 18 до 72 лет) из популяции пациентов, считающих себя здоровыми ($n=1058$), подлежащих периодическим медицинским осмотрам на базах лечебных учреждений Самарской области.

Критерии включения: пациенты, считающие себя здоровыми и не обращавшиеся к врачу в течение последних 3 мес.

Критерии исключения: пациенты, имеющие жалобы, считающие себя нездоровыми, обращавшиеся к врачу в течение последних 3 мес; пациенты, находящиеся в состоянии острого заболевания или обострения хронического заболевания, декомпенсированных состояний при хронических неинфекционных заболеваниях; пациенты с инфекционным или онкологическим заболеванием.

После получения добровольного информированного согласия от каждого пациента проведено клиническое исследование, включающее изучение гендерных, возрастных, антропометрических и клинико-лабораторных (уровень общего холестерина, глюкозы крови) данных пациентов. Проведен расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост (м)²; степень ожирения оценивалась по критериям Всемирной организации здравоохранения (1997) и соотношения окружности талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ) [15]. Собраны данные о ФА с помощью стандартной международной анкеты физической активности (International Physical Activity

Questionnaire, IPAQ) для практически здоровых пациентов, по результатам оценки пациенты объединены в группы с низкой, средней и высокой ФА [16, 17].

Собраны и проанализированы данные амбулаторных пациентов о фактическом потреблении пищевых продуктов и режиме питания методом 24-часового воспроизведения рациона питания [18], автоматизация ввода, хранения и обработки информации проводилась с помощью программного комплекса «Нутри-Проф» (версия 2.9) [11], оценивающего состав потребляемых продуктов в соответствии с приказом Минздрава России от 19.08.2016 № 614 «Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающим современным требованиям здорового питания». Уточнялась частота потребления 72 продуктов с корректировкой на средний размер порции (в граммах), позволяющей определить среднее потребление в день каждого продукта, с оценкой кратности приема горячей пищи, наличия 3-разовых приемов пищи в сутки, времени последнего приема пищи в течение суток, наличия в питании фастфуда (продуктов быстрого приготовления) и алкоголя как составных критериев факторов риска алиментарно-зависимых заболеваний. Потребляемые продукты объединены по основным группам: молочные продукты, овощи, фрукты, хлебобулочные изделия, каши, добавленные соль (при добавлении поваренной соли в готовые блюда при приеме пищи более 5 г/сут) и сахар (при добавлении в готовые блюда при приеме пищи больше 60 г сахара или 1 и более конфет в сутки), объем потребляемой воды в сутки.

Статистический анализ проведен с использованием Microsoft Excel 2010 и пакета статистических прикладных программ IBM SPSS Statistic 10.0 (IBM, США) с оценкой на нормальность распределения и теста χ^2 . Различия между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и критерия χ^2 и считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были отобраны 228 амбулаторных пациентов, подлежащих периодическим медицинским осмотрам, без признаков острых заболеваний, не обращавшихся к врачу в течение 3 мес и считающих себя здоровыми, среди них 53,5% мужчин и 46,5% женщин. Общая характеристика участвовавших в исследовании пациентов представлена в табл. 1. Обнаружены факторы риска хронических заболеваний: повышенный ИМТ у 46,7% обследованных, абдоминальное ожирение у 46,9%, низкая ФА у 14,5%, повышенный уровень общего холестерина у 9,6%, глюкозы крови натощак у 1,8% (см. табл. 1). Встречаемость избыточной массы тела оказалась выше [2, 12], а абдоминального ожирения – ниже [5], чем в целом в популяции Российской Федерации, что, вероятно, объясняется поведенческими особенностями, зависящими от ценностно-мотивационной оценки своего состояния пациентами, считающими себя здоровыми.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Признак / Feature	Мужчины / Men (n=122)	Женщины / Women (n=106)	Всего / Total (n=228)	p
Возраст, годы / Age, years Me [Q1; Q3]	39,5 [31,0; 48,1]	43,2 [24,0; 51,0]	42,3 [31,3; 52,1]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м² / Body mass index, kg/m²				
≤24,9	75	42	117	0,045
≥25,0	47	64	111	>0,05
ОТ : ОБ / Waist-hip ratio				
<1,0 у мужчин / in men <0,85 у женщин / in women	94	27	121	>0,05
≥1,0 у мужчин / in men ≥0,85 у женщин / in women	28	79	107	>0,05
Группа физической активности / Physical activity group				
Низкая активность / Low activity	14	19	33	<0,001
Средняя активность / Medium activity	75	44	119	<0,001
Высокая активность / High activity	33	43	76	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l				
<5,2	113	93	206	<0,001
≥5,2	9	13	22	>0,05
Глюкоза крови, ммоль/л / Blood glucose, mmol/l				
≤5,5	121	103	224	<0,001
≥5,5	1	3	4	>0,05

Примечание. ОТ – окружность талии; ОБ – обхват бедер.

Анализ полученных данных выявил нерациональное пищевое поведение у 183 (80,3%) человек. Так, 162 (71,1%) обследованных принимали пищу менее 3 раз в сутки; последний прием пищи менее чем за 1 ч до сна был характерен для 67 (29,4%) человек; кратность приемов горячей пищи составила менее 2 раз в сутки у 13 (18,9%) обследованных, в ежедневном рационе присутствовали продукты быстрого приготовления (фастфуд) у 53 (23,3%) человек и алкоголь у 19 (8,3%) обследованных.

Структура ответов о причине нездорового стиля питания (множественный выбор) выявила следующие мотивы поведения: «нет причин, препятствующих здоровому питанию» у 147 (64,5%) человек; «я вполне здоров, могу позволить себе несоблюдение правил здорового питания» у 125 (54,8%) человек; «отсутствие поддерживающего лица в создании правильного режима питания» у 49 (21,5%) человек; «характер выполняемой работы не позволяет организовать здоровое питание» у 34 (14,9%) человек; «недостаточный доход для организации правильного питания» у 27(11,8%) человек; «другие причины» у 38 (16,7%) человек.

Собранные данные о фактическом потреблении основных групп пищевых продуктов у большинства пациентов выявили дисбаланс потребляемых пищевых продуктов в суточном рационе (табл. 2). У всех пациентов обнаружено недостаточное потребление по сравнению с рекомендованными нормами [14, 19, 20] рыбы и рыбопродуктов, растительных масел, при избыточном потреблении картофеля и нормальном

объеме потребляемых хлебобулочных изделий, овощей, фруктов и воды. Пищевое поведение мужчин достоверно чаще, чем у женщин, отличалось большим потреблением мясных продуктов, яиц, хлебобулочных изделий, картофеля, добавленного сахара, добавленной соли. У женщин достоверно выше, чем у мужчин, потребление растительных масел, молочных продуктов и овощей (см. табл. 2).

Анализ потребления основных групп пищевых продуктов у амбулаторных пациентов, подлежащих периодическим медицинским осмотрам, считающих себя здоровыми, в зависимости от уровня ФА показал достоверные различия в потреблении рыбных продуктов, яиц, хлебобулочных изделий, добавленной соли, воды, овощей и фруктов (табл. 3). При этом в группе пациентов с высокой ФА обнаружена тенденция, приближающая потребление продуктов к современным требованиям здорового питания: пациенты этой группы употребляли достаточное количество молочных и мясных продуктов, яиц, растительных масел, воды, овощей и фруктов, уменьшая при этом потребление хлебобулочных изделий, добавленного сахара и добавленной соли. Вместе с тем пациенты с низкой ФА потребляли меньше рыбных продуктов ($p<0,01$), яиц ($p<0,05$) и растительных масел ($p<0,01$), больше хлебобулочных изделий ($p<0,05$) при более выраженном избыточном потреблении добавленного сахара ($>0,05$) и соли ($p<0,05$) и достоверно меньшем потреблении воды ($p<0,05$), овощей ($p<0,01$) и фруктов ($p<0,01$).

Таблица 2. Суточное количество потребленных пациентами основных групп пищевых продуктов, Me [Q1; Q3]

Table 2. Daily amount of major food groups consumed by patients, Me [Q1; Q3]

Группа продуктов Food Group	Суточное потребление / Daily consumption		p
	мужчины / men (n=122)	женщины / women (n=106)	
Молоко и молочные продукты в пересчете на молоко, всего (мл/сут) Milk and dairy products calculated as milk, total (ml/day)	815,0 [847,0; 782,2]	868,0 [830,0; 906,0]	<0,01
В том числе обогащенные микронутриентами, из них: Including those enriched with micronutrients:	246,1 [225,3; 258,6]	255,3 [244,8; 279,3]	<0,01
молоко, кефир, йогурт жирностью 1,5–3,2%, мл/сут milk, kefir, yogurt with a fat content of 1.5–3.2%, ml/day	165,4 [122,3; 180,3]	178,6 [145,3; 184,5]	>0,05
молоко, кефир, йогурт жирностью 0,5–1,5%, мл/сут milk, kefir, yogurt with a fat content of 0.5–1.5%, ml/day	116,3 [98,4; 145,8]	124,7 [111,2; 147,4]	>0,05
масло животное, г/сут / butter, g/day	11,3 [9,7; 12,4]	10,2 [8,8; 10,9]	>0,05
творог жирный, г/сут / fatty cottage cheese, g/day	22,5 [21,3; 25,6]	21,1 [20,1; 23,4]	<0,05
творог жирностью <9%, г/сут / cottage cheese with fat content less than 9%, g/day	19,3 [18,4; 23,1]	22,4 [22,0; 25,3]	>0,05
сметана, г/сут / sour cream sour cream, g/day	9,3 [9,1; 11,3]	11,4 [10,1; 13,3]	<0,01
сыр, г/сут / cheese, g/day	14,3 [13,8; 15,7]	15,5 [16,3; 18,1]	>0,05
Мясо и мясopодукты, всего (г/сут) / Meat and meat products, total (g/day) В том числе / Including:	220,3 [208,6; 232,3]	185,0 [176,3; 194,3]	<0,01
говядина, г/сут / beef, g/day	69,4 [66,7; 72,5]	65,1 [63,3; 69,4]	>0,05
баранина, г/сут / mutton, g/day	0,3 [0,21; 0,42]	0,2 [0,19; 0,21]	<0,05
свинина, г/сут / pork, g/day	39,3 [37,3; 42,5]	38,3 [35,7; 39,1]	<0,01
птица, г/сут / poultry, g/day	82,5 [82,2; 93,6]	81,3 [76,3; 83,5]	<0,05
Рыба и рыбопродукты, г/сут / Fish and fish products, g/day	52,0 [46,8; 57,2]	46,9 [45,7; 48,1]	>0,05
Яйца, шт/сут / Eggs, pieces/day	0,9 [0,8; 1,0]	0,5 [0,4; 0,6]	<0,05
Хлебобулочные и макаронные изделия в пересчете на муку, мука, крупы, бобовые, всего (г/сут) Bakery products, total (g/day)	104,0 [95,0; 113,0]	96,0 [93,4; 99,0]	<0,05
В том числе мука пшеничная, обогащенная микронутриентами, г/сут Including wheat flour enriched with micronutrients, g/day	4,8 [3,9; 6,3]	5,3 [4,9; 7,6]	>0,05
Картофель, г/сут / Potatoes, g/day	294,3 [266,0; 322,0]	273,1 [253,0; 293,2]	<0,05
Добавленный сахар, г/сут / Added sugar, g/day	27,4 [22,0; 32,5]	19,3 [12,3; 26,3]	<0,05
Масло растительное, г/сут / Vegetable oil, g/day	24,0 [18,2; 30,0]	28,0 [26,7; 30,2]	<0,01
Добавленная соль, г/сут / Added salt, g/day	7,3 [6,7; 7,9]	5,1 [4,7; 5,6]	<0,05
Вода, л/сут / Water, l/day	1,7 [1,3; 2,1]	1,9 [1,7; 2,1]	>0,05
Овощи и бахчевые, г/сут / Vegetables, g/day	287 [255,7; 320,3]	303,1 [267,3; 339,1]	<0,01
Фрукты и ягоды, г/сут / Fruits, g/day	262 [244,7; 280,3]	265 [243,5; 287,1]	>0,01

Все выявленные нарушения пищевого поведения являются неблагоприятными факторами риска, влияющими на развитие алиментарно-зависимых заболеваний.

Обсуждение

Как известно, нездоровый стиль пищевого поведения способствует переяданию, формирует абдоминальный тип распределения жировой ткани [20] и способствует повышению ИМТ [20–22]. В нашем исследовании у 80,3% пациентов, считающих себя здоровыми, верифицированы нарушения пищевого поведения. Большинство из них не считали важными регулярные приемы горячей пищи в обеденное время.

В целом полученные нами данные свидетельствуют о наличии у пациентов, считающих себя здоровыми, редких приемов пищи, способствующих возникновению хронических заболеваний у трудоспособного населения,

ухудшая качество жизни и сокращая ее продолжительность; об отсутствии мотивации к здоровому питанию, о дисбалансе суточного количества потребляемых основных групп пищевых продуктов, особенно выраженном в группе пациентов с низким уровнем ФА. Таким образом, выявленные поведенческие особенности данной категории пациентов повышают риски возникновения алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе определяя уровень смертности [3, 8, 22] и риски развития социально значимых заболеваний [19, 23, 24].

Выявленные гендерные различия и различия в зависимости от ФА в потреблении основных групп пищевых продуктов согласуются с данными других авторов [4, 7, 20].

Заключение

Диагностика и мониторинг особенностей пищевого поведения пациентов позволяют своевременно выявлять

Таблица 3. Суточное потребление пациентами основных групп пищевых продуктов в зависимости от уровня физической активности (ФА), Me [Q1; Q3]**Table 3.** Daily consumption of major food groups by patients depending on the level of physical activity (PA), Me [Q1; Q3]

Группа продуктов Food group	Суточное потребление / Daily consumption			p
	низкая ФА / low PA (n=33)*	средняя ФА / medium PA (n=119)	высокая ФА / high PA (n=76)	
Молочные, г/сут / Dairy products, g/day	869,0 [852,0; 877,15]	874,4 [860,0; 885,3]	884,3 [880,4; 898,3]	>0,05
Мясные, г/сут / Meat, g/day	200,3 [185,6; 212,3]	197,0 [170,3; 220,1]	225,1 [184,3; 258,2]	>0,05
Рыбные, г/сут / Fish, g/day	56,0 [48,3; 59,2]	52,9 [44,7; 61,3]	68,7 [58,1; 75,6]	<0,01*
Яйца, шт/сут / Eggs, pieces/day	0,5 [0,44; 0,62]	0,78 [0,5; 0,8]	0,9 [0,7; 1,5]	<0,05*
Хлебобулочные, г/сут / Bakery products, g/day	127,0 [103,4; 135,5]	115,0 [98,3; 132,1]	95,1 [92,3; 97,4]	<0,05*
Картофель, г/сут / Potatoes, g/day	280,3 [252,3; 297,3]	260,1 [244,3; 295,2]	278,3 [250,0; 297,3]	>0,05
Добавленный сахар, г/сут / Added sugar, g/day	32,4 [23,4; 35,4]	19,5 [13,3; 24,5]	20,3 [19,4; 21,3]	>0,05
Масло растительное, г/сут / Vegetable oil, g/day	30,1 [28,4; 32,0]	29,3 [27,3; 31,2]	34,3 [28,4; 36,0]	<0,01*
Добавленная соль, г/сут / Added salt, g/day	4,8 [4,1; 6,87]	2,8 [2,63; 4,8]	2,1 [1,9; 2,31]	<0,05*
Вода, л/сут / Water, l/day	1,78 [1,4; 2,6]	2,2 [1,3; 2,5]	2,5 [1,9; 3,0]	<0,05*
Овощи, г/сут / Vegetables, g/day	230,4 [160,3; 241,3]	246,1 [243,7; 270,2]	287,3 [275,3; 306,4]	<0,01*
Фрукты, г/сут / Fruits, g/day	180,2 [120,1; 250,4]	240,3 [194,1; 262,3]	260,7 [242,3; 277,3]	<0,01*

Примечание. * – статистическая значимость различий между группами с низкой и высокой физической активности.

Note. * – statistical differences between groups with low and high physical activity.

и наглядно информировать пациентов об имеющихся факторах риска алиментарно-зависимых заболеваний. В данном исследовании уточнены особенности питания пациентов, считающих себя здоровыми. Уверенность этих пациентов в оптимальном уровне своего здоровья обуславливает их низкую мотивацию к соблюдению диетических рекомендаций, соответствующих индивидуальным физиологическим потребностям. Полученные в ходе исследования данные позволяют более активно использовать в качестве скрининговой

амбулаторной оценки рациона питания менее точные, но более удобные в практическом применении методы определения особенностей питания и частоты потребления основных групп пищевых продуктов. Особенности мотивации пациентов, считающих себя здоровыми, позволяют утверждать, что выработанный в течение жизни стиль питания в этой категории пациентов требует длительной коррекции амбулаторным врачом при проведении лечебно-профилактических консультаций.

Литература

- Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization, 2016.
- Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Максимов С.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22, № 8S. С. 80–91. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3793>
- Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания в странах, входящих в Партнерство Северное Измерение в области Здравоохранения и Социального Благополучия: выбор приоритетов и лучших методов их профилактики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 4–10. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-4-10>
- Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
- Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Батулин А.К., Васильев А.В., Гаппаров М.М.Г., Жилинская Н.В. и др. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 24–34. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10039>
- Батулин А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О. Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 60–70. DOI: <https://doi.org/10.24411.0042-8833-2020-10042>
- Rock C., Doyle C., Demark-Wahnefried W. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62, N 4. P. 243–274. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21142>
- Li C., Yang L., Zhang D., Jiang W. Systematic review and meta-analysis suggest that dietary cholesterol intake of breast cancer // Nutr. Res. 2016. Vol. 36, N 7. P. 627–635. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.04.009>
- Способ оценки пищевой и биологической ценности рациона питания. Пат. RU 2703685 C1; заявл. 2018136131; дата поступления 12.10.2018; опубл. 21.10.2019, Бюл. № 30.
- Способ оценки эффективности рационов лечебно-профилактического питания для работающих приоритетных профессий медной металлургии. Пат. RU 2697780 C1; заявл. 2018133415, дата поступления 20.09.2018; опубл. 19.18.2019, Бюл. № 23.
- Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018616124. Программный комплекс по оценке фактического питания «Нутри-проф» / А.К. Батулин, А.Н. Мартинчик, Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, М.Н. Михайлов, зарег. в Роспатенте 23.05.2018.
- Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г., Еганян Р.А., Муромцева Г.А., Бочкарева Е.В. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения: методическое пособие / под ред. С.А. Бойцова. Москва, 2015. 96 с. URL: <http://www.gnicpm.ru>
- Горбачев Д.О. Применение программного комплекса «Нутри-проф» при оценке фактического питания и пищевого статуса населения [Электронный ресурс] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 5. Публикация 2-4.

- URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/2-4.pdf> (дата обращения: 01.12.2023).
14. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Популяционная стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ // Профилактическая медицина. 2017. Т. 20, № 3. С. 4–6. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20172034-6>
 15. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, № 4. С. 311–325. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
 16. Бойцов С.А., Потемкина Р.А. Физическая активность : методические рекомендации. Москва : ФГБУ «ГНИЦПМ», 2012. 112 с.
 17. Craig C.L., Marshall A.L., Sjöström M., Bauman A.E., Booth M.L., Ainsworth B.E. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity // Med. Sci. Sports Exerc. 2003. Vol. 35, N 8. P. 1381–1395. DOI: <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
 18. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Феоктистова А.И., Свяховская И.В. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания. Утв. зам. главного государственного санитарного врача РФ, № С1-19, 14-17 от 26 февраля 1996 г. Москва, 1996. 20 с.
 19. Методические рекомендации МР 2.1.10.0033-11. «Оценка риска, связанного с воздействием факторов образа жизни на здоровье населения». Утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 31.07.2011. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200111974> (дата обращения: 05.06.2023).
 20. Кардиоваскулярная профилактика 2017 : Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 7–122. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
 21. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2003. Vol. 10, N 4. P. S1–S10. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000087913.96265.e2>
 22. Драпкина О.М., Масленникова Г.Я., Шепель Р.Н., Кутишенко Н.П., Салагай О.О. Приоритетные направления профилактики неинфекционных заболеваний в повестке 75-й Всемирной ассамблеи здравоохранения: планы на будущее // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, № 6. С. 7–11. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed2022250617>
 23. Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J.A., Panagiotakos D.B. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57, N 11. P. 1299–1313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>
 24. Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 3. С. 48–53. DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-48-53>

References

1. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization, 2016.
2. Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A., et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2023; 22 (8S): 80–91. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3793> (in Russian)
3. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Cardiovascular and other non-communicable diseases in the countries of the northern dimension partnership in public health and social well-being: priorities and better prevention approaches. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2017; 16 (5): 4–10. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-4-10> (in Russian)
4. Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90 (4): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19> (in Russian)
5. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Baturin A.K., Vasil'ev A.V., Gapparov M.M.G., Zhilinskaya N.V., et al. Nutriom as the direction of the «main blow»: determination of physiological needs for macro- and micronutrients, minor biologically active substances. *Voprosy pitaniia [Problems of nutrition]*. 2020; 89 (4): 24–34. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10039> (in Russian)
6. Baturin A.K., Martinchik A.N., Kambarov A.O. The transit of Russian nation nutrition at the turn of the 20th and 21st centuries. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 60–70. DOI: <https://doi.org/10.24411.0042-8833-2020-10042> (in Russian)
7. Rock C., Doyle C., Demark-Wahnefried W. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2012. Vol. 62, N 4. P. 243–274. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21142>
8. Li C., Yang L., Zhang D., Jiang W. Systematic review and meta-analysis suggest that dietary cholesterol intake of breast cancer. *Nutr Res.* 2016; 36 (7): 627–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.04.009>
9. A method for assessing the nutritional and biological value of a diet. Pat. RU 2703685 C1; appl. 2018136131; decl. 12.10.2018; publ. 21.10.2019, Bull. No. 30. (in Russian)
10. A method for evaluating the effectiveness of therapeutic and preventive nutrition rations for workers in priority professions of copper metallurgy. Pat. RU 2697780 C1; appl. 2018133415; decl. 20.09.2018; publ. 19.18.2019, Bull. No. 23. (in Russian)
11. Certificate of state registration of computer programs No. 2018616124. Software package for assessing actual nutrition «Nutri-prof». In: A.K. Baturin, A.N. Martinchik, D.O. Gorbachev, O.V. Sazonova, M.N. Mikhailov. Registered in Rospatent 05.23.2018 (in Russian)
12. Kalinina A.M., Shal'nova S.A., Gambaryan M.G., Eganyan R.A., Muromtseva G.A., Bochkareva E.V., et al. Epidemiological methods for identifying major chronic non-communicable diseases and risk factors during mass population surveys: Methodological guide In: S.A. Boytsov (ed.). Moscow, 2015: 96 p. URL: <http://www.gnicpm.ru> (in Russian)
13. Gorbachev D.O. Application of the Nutri-prof software package in assessing the actual nutrition and nutritional status of the population [Electronic resource]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition]*. 2019. (5 publ 2-4). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/2-4.pdf> (date if access December 01, 2023). (in Russian)
14. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Population strategy for cardiovascular disease prevention: The stand of European Societies of Cardiology. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine]*. 2017; 20 (3): 4–6. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20172034-6> (in Russian)
15. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (4): 311–25. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832> (in Russian)
16. Boytsov S.A., Potemkina R.A. Physical activity. Guidelines. In: Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine». Moscow, 2012: 112 p. (in Russian)
17. Craig C.L., Marshall A.L., Sjöström M., Bauman A.E., Booth M.L., Ainsworth B.E., et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35 (8): 1381–95. DOI: <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
18. Martinchik A.N., Baturin A.K., Feoktistova A.I., Svyakhovskaya I.V. Methodological recommendations for assessing the amount of food consumed by the method of 24-hour (daily) reproduction of nutrition. Approved by Deputy Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation, No. C1-19, 14-17 dated February 26, 1996, Moscow, 1996: 20 p. (in Russian)
19. Guidelines 2.1.10.0033-11. Risk assessment associated with the impact of lifestyle factors on public health. Approved Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation G.G. Onishchenko 31.07.2011 [Electronic resource]. In: KODEKS: Electronic Fund of Legal and Regulatory Documents. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200111974> (date of access June 05, 2023). (in Russian)
20. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> (in Russian)
21. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of Euro-

- pean and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003; 10 (4): S1–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000087913.96265.e2>
22. Drapkina O.M., Maslennikova G.Ya., Shepel' R.N., Kutishenko N.P., Salagay O.O. Priority areas for the prevention of non-communicable diseases on the agenda of the 75th World Health Assembly: plans for the future. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine]*. 2022; 25 (6): 7–11. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed2022250617> (in Russian)
23. Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J.A., Panagiotakos D.B. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (11): 1299–313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>
24. Elgina S.I., Zakharov I.S., Rudaeva E.V. Women's reproductive health and features of eating behavior. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina [Fundamental and Clinical Medicine]*. 2019; 4 (3): 48–53. DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-48-53> (in Russian)

Для корреспонденции

Саркисян Варужан Амбарцумович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-89
E-mail: sarkisyan@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5911-610X>

Саркисян В.А., Кочеткова А.А., Бессонов В.В., Исаков В.А., Никитюк Д.Б.

Оценка поступления гамма-аминомасляной кислоты с рационом питания человека

Estimation of gamma-aminobutyric acid intake from the human diet

Sarkisyan V.A., Kochetkova A.A., Bessonov V.V., Isakov V.A., Nikityuk D.B.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – эндогенное биологически активное вещество с незаменимыми свойствами для нормального функционирования нервной системы человека. Являясь мощным нейротрансммитером, она играет важную роль в модуляции синаптической передачи, ингибируя фазную активность ГАМКергических нейронов. Этот и другие эффекты ГАМК обеспечивают феномен пластичности нервной ткани, лежащий в основе обучения, памяти, созревания и восстановления нервной ткани после повреждения. Кроме того, она обладает широким спектром биологического действия, в том числе оказывает антигипертензивный, антидиабетический, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. В связи с этим ГАМК все чаще используется в составе специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище. При этом до сих пор не оценены уровни ее адекватного потребления и не охарактеризовано ее поступление с пищей.

Цель работы – оценка уровня поступления ГАМК с пищей при сбалансированном потреблении пищевых продуктов, соответствующем рациональным нормам, которые отвечают современным требованиям здорового питания.

Материал и методы. Обзор научной информации, опубликованной по этой теме в последние годы, осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, PubMed, ResearchGate.

Финансирование. Аналитическое исследование, связанное с подготовкой рукописи, выполнено при финансировании Российского научного фонда (проект № 19-76-30014), <https://rscf.ru/project/23-76-33001/>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Бессонов В.В., Исаков В.А.; сбор и обработка материала – Саркисян В.А.; написание текста – Саркисян В.А., Кочеткова А.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Саркисян В.А., Кочеткова А.А., Бессонов В.В., Исаков В.А., Никитюк Д.Б. Оценка поступления гамма-аминомасляной кислоты с рационом питания человека // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 120–124. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-120-124>

Статья поступила в редакцию 03.12.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. The research was supported by Russian Science Foundation (No. 19-76-30014), <https://rscf.ru/project/23-76-33001/>.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Bessonov V.V., Isakov V.A.; data collection and processing – Sarkisyan V.A.; writing the text – Sarkisyan V.A., Kochetkova A.A.; editing, approval of the final version of the article, responsibility of all parts of the article – all authors.

For citation: Sarkisyan V.A., Kochetkova A.A., Bessonov V.V., Isakov V.A., Nikityuk D.B. Estimation of gamma-aminobutyric acid intake from the human diet. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 120–4. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-120-124> (in Russian)

Received 03.12.2023. **Accepted** 19.01.2024.

Результаты. На основе анализа литературы была проведена оценка содержания ГАМК в составе среднесуточного рациона, составленного на основе рекомендуемых рациональных норм потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания (приказ Минздрава России от 19.09.2016 № 614). При сбалансированном питании с рационом может поступать ГАМК порядка 740 мг/сут, преимущественно за счет овощей (картофель – 419 мг/сут, свекла – 49 мг/сут, тыква – 41 мг/сут), фруктов (яблоки – 15 мг/сут, виноград – 3,8 мг/сут), а также низкожирных кисломолочных продуктов (92 мг/сут).

Заключение. Представленные данные могут быть полезны при оценке адекватности обогащения специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище ГАМК.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота; поступление с пищей; специализированные пищевые продукты; биологически активные вещества; клиническая эффективность

Gamma-aminobutyric acid (GABA) is an endogenous bioactive compound with essential properties for the normal functioning of the human nervous system. As a potent neurotransmitter, it plays an important role in modulating synaptic transmission by exerting phasic inhibition of neurons. This and other effects of GABA provide the phenomenon of neural tissue plasticity underlying learning, memory, maturation and repair of neural tissue after damage. It also has a wide range of biological actions, including antihypertensive, anti-diabetic, antioxidant, and anti-inflammatory. In this regard, GABA is increasingly used in the composition of food for special dietary uses and dietary supplements. However, its adequate intake levels have not yet been assessed and its dietary intake has not been characterized.

The aim of the review was to estimate the level of GABA intake under balanced consumption of foods, corresponding to rational norms that meet modern requirements of a healthy diet.

Material and methods. The existing literature on the problem in recent years was reviewed using the databases RISC, CyberLeninka, Pubmed, and ResearchGate.

Results. Based on the analysis of scientific literature, we evaluated the content of GABA in the average daily diet, compiled on the basis of the rational norms of food consumption that meet modern requirements for healthy nutrition (Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation dated August 19, 2016. No. 614). The balanced diet can provide about 740 mg of GABA per day, mainly due to vegetables (potatoes – 419 mg/day, beet – 49 mg/day, pumpkin – 41 mg/day), fruits (apple – 15 mg/day, grapes – 3.8 mg/day), as well as low-fat dairy products (92 mg/day).

Conclusion. The presented data may be useful in assessing the adequacy of enrichment of foods for special dietary uses and dietary supplements with GABA.

Keywords: gamma-aminobutyric acid; dietary intake; foods for special dietary uses; dietary supplements; clinical efficacy

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – небелковая аминокислота, широко распространенная в природе, содержится в различных видах плодоовощной продукции и пищевых продуктах. Она является одним из основных тормозных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе (ЦНС) и обладает различными биологическими свойствами, включая антигипертензивное, антидиабетическое, антиоксидантное и противовоспалительное действие [1]. ГАМК также играет защитную роль в кишечнике, печени и почках от повреждающего действия токсинов [1]. Синтез ГАМК в организме протекает с участием глутаматдекарбоксилазы, катализирующей реакцию превращения глутамата в ГАМК при участии пиридоксальфосфата в качестве кофактора [2].

Несмотря на то что ГАМК присутствует в различных пищевых продуктах, таких как злаковые, семена, чай, овощи и фрукты, ее содержание в них относительно невелико (от мкг/г до мг/г), в связи с этим проводятся

поиск и разработка различных способов повышения содержания ГАМК, включая ферментацию, температурную и ультразвуковую обработку [3]. По мере разработки процедур по увеличению содержания ГАМК в пищевых продуктах был накоплен определенный опыт их использования, например чая [4] и риса [5]. Опубликовано более 3000 патентов, посвященных обогащению пищевых продуктов ГАМК. В ряде стран (Япония, США, Китай, страны ЕС) законодательно разрешено использование ГАМК в качестве пищевого ингредиента в напитках, какао-продуктах, шоколаде, хлебобулочных изделиях, кофе, чае, жевательной резинке и в других продуктах [3].

Несмотря на значительный международный опыт изучения содержания ГАМК в пищевых продуктах, в настоящее время нет оценочных сведений о ее общем поступлении с пищей в составе сбалансированного рациона и, как следствие, нет общепринятых норм адекватного

уровня ее потребления. При этом в мире и, в частности, на территории Таможенного союза регистрируется все больше новых наименований биологически активных добавок к пище и специализированных пищевых продуктов, содержащих ГАМК. В свою очередь, использование биологически активных веществ, не имеющих установленных уровней адекватного потребления, является потенциальным риском для здоровья населения.

В связи с этим **цель** данной работы – оценка уровня поступления ГАМК с пищей при оптимальном потреблении пищевых продуктов, соответствующем рациональным нормам, которые отвечают современным требованиям здорового питания.

Материал и методы

Обзор научной информации, опубликованной по этой теме в последние годы, осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, PubMed, ResearchGate.

Биологическое действие гамма-аминомасляной кислоты

Роль ГАМК в противодействии стрессу, тревоге и депрессии хорошо изучена и является основанием для включения в состав рациона питания обогащенных этим биологически активным веществом пищевых продуктов и напитков как альтернативы фармакотерапии упомянутых состояний [6]. ГАМК является липофильной молекулой и имеет заряд при физиологическом уровне pH, что затрудняет ее проникновение через гематоэнцефалический барьер пассивным транспортом. Считается, что способность принятой перорально ГАМК влиять на функциональную активность ЦНС обеспечивается взаимодействием ГАМК с элементами энтеральной нервной системы по оси «мозг–кишечник» [7]. Тем не менее имеются доказательства того, что применение ГАМК позволяет создать в ЦНС концентрации ГАМК, обеспечивающие проявление биологических эффектов у человека и у лабораторных животных [8].

В отличие от пищевых продуктов, содержащих ГАМК, в лекарственных средствах преимущественно используется производное ГАМК (никотиноил ГАМК), способное преодолевать гематоэнцефалический барьер и эффективно накапливаться в нервной ткани [9]. Его дозировка в составе лекарственных препаратов для достижения терапевтического эффекта варьирует в диапазоне 60–400 мг/сут, продолжительность лечения составляет 1–2 мес. Дозировка исходной формы ГАМК в составе содержащего ее лечебного препарата составляет до 3000–3750 мг/сут, при этом продолжительность приема может достигать 2–6 мес.

У здоровых добровольцев прием 100 мг ГАМК с 200 мл воды увеличивал отношение альфа- : бета-волн на электроэнцефалографии (через 30 и 60 мин), что

отражает снижение стресса, беспокойства, тревоги и повышение сосредоточенности и концентрации внимания [10]. В другом исследовании потребление добровольцами 10 г шоколада, обогащенного ГАМК (28 мг), оказало стресс-протективный эффект, оцененный по вариабельности сердечного ритма [11]. В случае продолжительного применения ГАМК-обогащенного чая достигается снижение уровня артериального давления у гипертоников, что может объясняться достижением в плазме крови концентрации ГАМК, достаточной для воздействия на периферические структуры нервной системы [11].

Оценка поступления гамма-аминомасляной кислоты с пищей

Содержание ГАМК в суточном рационе человека рассчитывали на основе рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающим современным требованиям здорового питания (приказ Минздрава России от 19.08.2016 № 614). Биофортифицированные ГАМК-пищевые продукты [12] не были включены в расчет в связи с тем, что нет традиции их пищевого применения на территории РФ. Результаты расчета содержания ГАМК в суточном рационе, составленном с учетом упомянутых рекомендаций, приведены в таблице.

Как следует из данных таблицы, общее содержание ГАМК в среднем суточном рационе человека составляет порядка 745 мг/сут, причем основной вклад вносят овощи, фрукты и кисломолочные продукты.

Картофель является первой культурой по вкладу в рацион ГАМК. С картофелем может поступать порядка 400 мг/сут аминокислоты. Исторически клубни картофеля являются первым объектом, в котором была обнаружена ГАМК [13]. Содержание ГАМК в клубнях картофеля варьирует в диапазоне от 0,54 до 3,57 мг/г [9]. Концентрация, как и в случае с виноградом, зависит от ряда факторов, в том числе типа ткани картофеля, сорта, условий окружающей среды и послеуборочной обработки. ГАМК содержится как в сыром, так и в отваренном и запеченном картофеле, в кожуре, мякоти и картофельном соке.

Высоко содержание ГАМК в фруктах и овощах, из которых наибольший вклад в рацион имеют свекла (49 мг/сут), прочие овощи (сладкий перец, зелень, кабачки, баклажаны и др.), а также тыква (41 мг/сут). В меньшей степени ГАМК поступает с помидорами (27 мг/сут) и яблоками (15 мг/сут). Согласно имеющимся данным, содержание ГАМК в различных сортах винограда варьирует в диапазоне от 82,51 до 174,30 мкг/г [17]. Характерным для всех сортов является повышение содержания ГАМК при созревании и особенно под действием стрессовых для растения факторов. Большая часть аминокислоты содержится в кожуре винограда.

Содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в суточном рационе питания человека

Gamma-aminobutyric acid (GABA) content in human daily diet

Пищевой продукт <i>Food</i>	Норма потребления <i>Consumption norm</i>		Поступление ГАМК с продуктом, мг/сут* <i>GABA intake with product, mg/day*</i>
	кг/год <i>kg per year</i>	г/сут <i>g/day</i>	
Хлебные продукты (хлеб и макаронные изделия в пересчете на муку, мука, крупы, бобовые) <i>Bakery (bread and pasta in terms of flour, flour, cereals, legumes)</i>	97	265,8	–
В том числе / <i>Including:</i>			
– мука для выпечки хлеба и кондитерских изделий из нее <i>flour for baking bread and confectionery products</i>	64	175,3	0,21
– крупы, макаронные изделия и бобовые, в том числе: / <i>cereals, pasta and legumes, including:</i>	33	90,4	–
– рис / <i>rice</i>	7	19,2	0,73
– прочие крупы, в том числе: / <i>other cereals, including:</i>	12	32,9	–
– гречневая / <i>buckwheat</i>	4	11,0	10,68
– манная / <i>semolina</i>	2	5,5	0,27
– овсяная / <i>oatmeal</i>	2	5,5	0,00
– пшенная / <i>millet</i>	2	5,5	0,27
– бобовые (горох, фасоль, чечевица и др.) / <i>legumes (peas, beans, lentils, etc.)</i>	4	11,0	5,48
Картофель / <i>Potato</i>	90	246,6	419,18
Овощи и бахчевые / <i>Vegetables and melon crops</i>	140	383,6	–
В том числе / <i>Including:</i>			
– капуста белокочанная, краснокочанная, цветная и др. / <i>white, red cabbage, cauliflower, etc.</i>	40	109,6	5,64
– помидоры / <i>tomatoes</i>	10	27,4	27,12
– морковь / <i>carrot</i>	17	46,6	2,27
– свекла / <i>beet</i>	18	49,3	49,32
– лук / <i>onion</i>	10	27,4	0,03
– прочие овощи (перец сладкий, зелень, кабачки, баклажаны и др.) <i>other vegetables (sweet peppers, herbs, zucchini, eggplant, etc.)</i>	20	54,8	41,10
– бахчевые (арбузы, тыква, дыни) – в пересчете на тыкву <i>melons (watermelons, pumpkins, melons) – per pumpkin</i>	15	41,1	41,10
Фрукты свежие / <i>Fresh fruits</i>	100	274,0	–
В том числе / <i>Including:</i>			
– виноград / <i>grapes</i>	6	16,4	3,80
– цитрусовые (в пересчете на сок апельсина) / <i>citrus fruits (in terms of orange juice)</i>	6	16,4	2,63
– ягоды / <i>berries</i>	7	19,2	0,38
– яблоки / <i>apples</i>	50	137,0	13,31
Мясопродукты / <i>Meat products</i>	74	202,7	–
В том числе / <i>Including:</i>			
– свинина / <i>pork</i>	10	27,4	2,79
– птица (цыплята, куры, индейка, утки, гуси и др.) / <i>poultry (chickens, hens, turkey, ducks, geese, etc.)</i>	40	109,6	0,61
Молоко и молокопродукты всего в пересчете на молоко <i>Milk and milk products total in terms of milk</i>	322	882,2	–
В том числе / <i>Including:</i>			
– молоко, кефир, йогурт с жирностью 1,5–3,2% / <i>milk, kefir, yogurt with a fat content of 1.5–3.2%</i>	56	153,4	15,34
– молоко, кефир, йогурт с жирностью 0,5–1,5% / <i>milk, kefir, yogurt with fat content of 0.5–1.5%</i>	84	230,1	92,05
– сыр / <i>cheese</i>	6	16,4	4,93
Яйца, штук / <i>Eggs, pcs</i>	260	0,71	4,99
Итого ГАМК, мг/сут / <i>Total GABA, mg/day</i>			744,23

П р и м е ч а н и е. * – расчет произведен на основании усредненных значений из источников литературы; приведены только продукты из приказа № 614, для которых имеются сведения о содержании гамма-аминомасляной кислоты согласно [9].

N o t e. * – calculation was based on averaged level from literature sources; only products from Order No. 614 for which information on gamma-aminobutyric acid content is available according to [9] are given.

Существенно содержание ГАМК в молочных продуктах, при этом из низкожирных кисломолочных продуктов ее поступает в несколько раз больше (92 мг/сут), чем из высокожирных (15 мг/сут). Ферментированные пищевые продукты обычно имеют большее содер-

жание ГАМК по сравнению с неферментированным сырьем в связи с тем, что многие микроорганизмы способны синтезировать ГАМК напрямую из глутамата в 1 стадию под действием глутаматдекарбоксилазы [15].

Заключение

ГАМК является важным эндогенным биологически активным веществом, незаменимым для функционирования ЦНС. Проведенный анализ литературы позволил установить, что при оптимальном питании с рационом может поступать порядка 740 мг ГАМК

в сутки, преимущественно за счет овощей (картофель, свекла, тыква) и фруктов (яблоко), а также низкожирных кисломолочных продуктов. Представленные данные могут быть полезны при оценке адекватности обогащения ГАМК специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация):

Саркисян Варужан Амбарцумович (Varuzhan A. Sarkisyan) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sarkisyan@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5911-610X>

Кочеткова Алла Алексеевна (Alla A. Kochetkova) – доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: kochetkova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9821-192X>

Бессонов Владимир Владимирович (Vladimir V. Bessonov) – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов

E-mail: bessonov@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3587-5347>

Исаков Василий Андреевич (Vasily A. Isakov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

E-mail: vasily.isakov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Никитюк Дмитрий Борисович (Dmitry B. Nikityuk) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор

E-mail: nikitjuk@ion.ru, dimitrynik@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

Литература/References

- Ngo D.H., Vo T.S. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules*. 2019; 24 (15): 2678. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24152678>
- Kim K., Yoon H. Gamma-aminobutyric acid signaling in damage response, metabolism, and disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (5): 4584. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054584>
- Sun Y., Mehmood A., Battino M., Xiao J., Chen X. Enrichment of gamma-aminobutyric acid in foods: from conventional methods to innovative technologies. *Food Res Int*. 2022; 162 (A): 111801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111801>
- Tsushida T. Production of a new type of tea containing a high level of γ -aminobutyric acid. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*. 1987; 61: 817–22. DOI: <https://doi.org/10.1271/nogeikagaku1924.61.817>
- Kim H.S., Lee E.J., Lim S.T., Han J.A. Self-enhancement of GABA in rice bran using various stress treatments. *Food Chem*. 2015; 172: 657–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.107>
- Skilbeck K.J., Johnston G.A.R., Hinton T. Stress and GABAA receptors. *J Neurochem*. 2010; 112 (5): 1115–30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06539.x>
- Diez-Gutiérrez L., San Vicente L., R. Barrón L.J., Villarín M del C., Chávarri M. Gamma-aminobutyric acid and probiotics: multiple health benefits and their future in the global functional food and nutraceuticals market. *J Funct Foods*. 2020; 64: 103669. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103669>
- Boonstra E., de Kleijn R., Colzato L.S., Alkemade A., Forstmann B.U., Nieuwenhuis S. Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior. *Front Psychol*. 2015; 6: 1520. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01520>
- Ramos-Ruiz R., Poirrot E., Flores-Mosquera M. GABA, a non-protein amino acid ubiquitous in food matrices. *Cogent Food Agric*. 2018; 4 (1): 1534323. DOI: <https://doi.org/10.1080/23311932.2018.1534323>
- Abdou A.M., Higashiguchi S., Horie K., Kim M., Hatta H., Yokogoshi H. Relaxation and immunity enhancement effects of γ -aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors*. 2006; 26 (3): 201–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.5520260305>
- Nakamura H., Takishima T., Kometani T., Yokogoshi H. Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with γ -aminobutyric acid (GABA) in humans: assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; 60 (suppl 5): 106–13. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637480802558508>
- Hou D., Tang J., Feng Q., Niu Z., Shen Q., Wang L., et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA): a comprehensive review of dietary sources, enrichment technologies, processing effects, health benefits, and its applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; Apr 25: 1–23. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2204373>
- Pencheva D., Teneva D., Denev P. Validation of HPLC method for analysis of gamma-aminobutyric and glutamic acids in plant foods and medicinal plants. *Molecules*. 2022; 28 (1): 84. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28010084>
- Stines A.P., Grubb J., Gockowiak H., Henschke P.A., Hoj P.B., Heeswijk R. Proline and arginine accumulation in developing berries of *Vitis vinifera* L. in Australian vineyards: Influence of vine cultivar, berry maturity and tissue type. *Aust J Grape Wine Res*. 2000; 6 (2): 150–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-0238.2000.tb00174.x>
- Hudec J., Kobida E., Čanigová M., Lacko-Bartošová M., Ložek O., Chlebo P., et al. Production of γ -aminobutyric acid by microorganisms from different food sources: Production of γ -aminobutyric acid. *J Sci Food Agric*. 2015; 95 (6): 1190–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6807>

Для корреспонденции

Марадудин Максим Серафимович – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник Научно-производственного центра технологий здорового питания ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
Адрес: 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
Телефон: (8452) 39-48-67
E-mail: maradudinms@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6796-1901>

Марадудин М.С., Симакова И.В., Елисеев Ю.Ю., Стрижевская В.Н.

Исследование композитных смесей на основе крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой для производства макарон как специализированных пищевых продуктов

Study of composite mixtures based on durum wheat semolina and white beans flour for pasta production as specialized food products

Maradudin M.S., Simakova I.V., Eliseev Yu.Yu., Strizhevskaya V.N.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, г. Саратов, Российская Федерация

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 410012, Saratov, Russian Federation

Увеличение количества алиментарно-зависимых хронических заболеваний по всему миру является важнейшей социальной проблемой во многих странах. В этой связи создание специализированных пищевых продуктов, корректирующих дисфункции организма человека, – приоритетное направление в науке и индустрии питания. Бобовые культуры отличаются высоким содержанием белка, макро- и микроэлементов, что определяет их возможное использование в качестве основного сырья при создании специализированной пищевой продукции. Цель данного исследования – медико-биологическое и технологическое обоснование возможности производства макаронных изделий на основе композитных смесей из крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой как специализированных пищевых продуктов с повышенным содержанием белка и оптимальным соотношением минеральных веществ.

Финансирование. Исследование не имело внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Симакова И.В.; сбор и обработка данных – Марадудин М.С.; написание текста – Марадудин М.С.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Марадудин М.С., Симакова И.В., Елисеев Ю.Ю., Стрижевская В.Н. Исследование композитных смесей на основе крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой для производства макарон как специализированных пищевых продуктов // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 1. С. 125–134. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-125-134>

Статья поступила в редакцию 06.07.2023. **Принята в печать** 19.01.2024.

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept and design of the study – Simakova I.V.; data collection and processing – Maradudin M.S.; text writing – Maradudin M.S.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Maradudin M.S., Simakova I.V., Eliseev Yu.Yu., Strizhevskaya V.N. Study of composite mixtures based on durum wheat semolina and white beans flour for pasta production as specialized food products. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (1): 125–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-125-134> (in Russian)

Received 06.07.2023. **Accepted** 19.01.2024.

Материал и методы. Объектами исследования были крупа пшеницы твердой (сорт Краснокутка-13), мука фасоли белой (цельносмолотая), композитные смеси и макаронны на их основе с различным процентным соотношением. Пищевую и биологическую ценность крупы пшеницы твердой и муки из фасоли определяли экспериментально, нутриентный профиль разработанных композитных смесей – расчетным путем. Оценивали реологические свойства теста из композитных смесей и варочные свойства макаронных изделий из них.

Результаты. Увеличение доли муки фасоли в композитных смесях повышает содержание кальция и белка, оптимизирует аминокислотный профиль, соотношение кальция и фосфора, снижает гликемическую нагрузку. Введение муки фасоли в композитные смеси положительно влияет на реологические свойства теста и изделий из него, в частности на скорость и энергоёмкость замеса теста и процессы старения крахмальных полисахаридов, однако приводит к снижению прочности сухих макаронных изделий. Приготовленные из композитных смесей макаронные изделия по ряду основных показателей, а именно: объёму сухих макаронных изделий объёму макаронных изделий после варки и по коэффициенту развариваемости – соответствуют технологическим требованиям, предъявляемым к макаронным изделиям.

Заключение. Реологические и технологические свойства композитных смесей и их нутриентный профиль позволяют рекомендовать их для производства макаронных изделий как специализированных пищевых продуктов.

Ключевые слова: крупа пшеницы; мука фасоли; композитная смесь; нутриентный профиль; реологические свойства; макаронны

Increasing the number of chronic non-communicable diseases around the world is a critical social problem in many countries. In this regard, the creation of specialized foods that correct dysfunctions of the human body is a priority direction in science and food industry. Legumes are characterized by a high content of protein, minerals and trace elements, which determines their possible use as the main raw materials for creating specialized foods.

The aim of this research was to present a medical, biological and technological justification for the possibility of producing pasta based on composite mixtures of durum wheat semolina and white bean flour as specialized foods with increased protein content and optimal mineral ratio.

Material and methods. The objects of the study were grains of durum wheat (grade Krasnokutka-13), whole meal flour from white beans, composite mixtures in various percentages, and pasta from them. The nutritional and biological value of durum wheat semolina and bean flour was determined experimentally, the nutrient profile of the developed composite mixtures – by calculation. The rheological properties of dough from composite mixtures and the cooking properties of pasta made from them were assessed.

Results. It has been established that increase in the proportion of white bean flour in composite mixes elevated calcium and protein content, optimized an amino acid profile, the ratio of calcium to phosphorus, significantly reduced the glycemic load. Bean flour introduction into composite mixtures positively affected the rheological properties of the dough and products from it, in particular, on the speed and energy intensity of dough kneading and aging processes of starched polysaccharides, however, lead to a decrease in dry pasta strength. The pasta made from composite mixtures meets the technological requirements for pasta in terms of a number of basic indicators, namely: the volume of dry pasta, the volume of pasta after cooking and the boilability coefficient.

Conclusion. The rheological and technological properties of composite mixtures and their nutrient profile make it possible to recommend them for the production of pasta, as specialized foods.

Keywords: wheat semolina; bean flour; composite mixture; nutrient profile; rheological properties; pasta

Многие неинфекционные заболевания напрямую связаны с пищевыми дисбалансами, формируемыми в течение жизни [1]. Регулярное употребление пищевых продуктов растительного происхождения способствует улучшению состояния здоровья и предотвращению многих алиментарно-зависимых хронических заболеваний [2, 3]. Однако при этом следует учитывать то обстоятельство, что использование в питании белков

злаковых культур ограничивается рядом заболеваний, в том числе непереносимостью белка глютена (целиакией), распространённостью которой растёт, и их неполноценностью [4, 5]. В этом плане привлекательны бобовые культуры, поскольку в составе их белков глютен отсутствует, что даёт широкие возможности их использования в пищевой продукции для лиц, страдающих целиакией.

Среди прочих бобовых культур фасоль выделяется высоким содержанием белка, который по составу аминокислот близок к белку молока и мяса, а коэффициент усвояемости белков фасоли равен 86, что выше, чем у гороха и чечевицы. Она также богата клетчаткой, пектинами, минеральными веществами и витаминами [6].

Пищевая ценность фасоли сопоставима с таковой продуктов животного происхождения. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) рекомендует бобовые культуры в качестве одного из основных пищевых продуктов для удовлетворения основных потребностей человека в белке и энергии [7]. Регулярное употребление продуктов на основе фасоли способствует снижению гликемической нагрузки, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета [8, 9]. Также было установлено, что биологически активные соединения, обнаруженные в фасоли обыкновенной, снижают риски некоторых видов рака, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, стресса, тревоги, депрессии и заболеваний пищеварительного тракта [10, 11]. В последние годы растет число публикаций, в которых обсуждаются перспективы использования фасоли в качестве продукта здорового питания [6–11].

Широкое применение фасоли в меню современного человека ограничено длительностью ее приготовления, а наличие таких антинутриентов, как фитаты и дубильные вещества, лимитируют биодоступность содержащихся в ней пищевых веществ [11–13]. В то же время существует достаточно большое количество исследований, нивелирующих негативное воздействие фасоли и расширяющих спектр ее применения. К ним можно отнести комбинированные способы обработки фасоли для получения продуктов быстрого приготовления, сочетание фасоли с другими зерновыми, а также исследования по пищевым и медико-биологическим свойствам вновь получаемых продуктов [14–16].

Повысить пищевую ценность макаронных изделий можно путем их обогащения растительными компонентами, что увеличивает содержание в них пищевых волокон, органических кислот, фитосоединений и натуральных красителей. Однако увеличение содержания растительных добавок в макаронных изделиях нередко приводит к ухудшению их структурно-механических и варочных свойств [17]. Следовательно, применение нетрадиционного растительного сырья должно сопровождаться учетом его влияния на химико-технологические характеристики макаронных изделий, сроков их хранения, а также их свойств как в процессе, так и после варки [18]. Для этого необходимо исследовать влияние фасоли на технологические аспекты производства теста из композитных смесей, рекомендуемых для производства макарон специализированного назначения.

Цель данного исследования – медико-биологическое и технологическое обоснование возможности производства макаронных изделий на основе композитных смесей из крупки пшеницы твердой и муки фасоли

белой как специализированных пищевых продуктов с повышенным содержанием белка и оптимальным соотношением минеральных веществ.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- оценить степень влияния содержания муки фасоли на энергетическую и пищевую ценность композитной смеси;
- изучить реологические свойства теста из композитных смесей с различным соотношением составляющих компонентов;
- определить показатели качества и варочные свойства макаронных изделий из композитных смесей с различным соотношением составляющих компонентов.

Материал и методы

В исследовании использовали следующее сырье: крупка пшеницы твердой (сорт Краснокутка-13, селекции ФГБНУ НИИСХ Юго-Востока, Саратов); мука фасоли белой (цельносмолотой), которая была получена посредством последовательного измельчения семян фасоли по ГОСТ 7758-20 «Фасоль продовольственная. Технические условия» в измельчающем механизме универсальной кухонной машины и в лабораторной мельнице Quadrumat Junior (Brabender, Германия).

Для предварительной оценки нутриентного состава и энергетической ценности композитных смесей были проведены лабораторные исследования крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой, на основании которых расчетным способом определили содержание белка, жира и углеводов в композитных смесях с процентным соотношением компонентов 75:25, 50:50, 25:75.

Все лабораторные исследования проведены на соответствующем оборудовании в Центре коллективного пользования «Симбиоз» ИБФРМ РАН на основании договора на проведение исследования.

Анализ нутриентного состава крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой проводили на основании стандартных методик: содержание белка определяли по методу Кьельдаля по ГОСТ 10846-91 «Зерно и продукты его переработки. Метод определения белка»; жира – по методу Сокслета по ГОСТ 29033-91 «Зерно и продукты его переработки. Определение жирности»; массовую долю углеводов определяли с помощью газожидкостного хроматографа Shimadzu GC-2010 (Shimadzu, Япония) и пламенно-ионизационного и пламенно-фотометрических детекторов.

Анализ содержания аминокислот в семенах фасоли проводили методом обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Knauer Smartline 5000 (Knauer, Германия) с использованием колонки Diasfer-110 C185 мкм 2×150 мм с предколоночной модификацией аминокислот по методу Waters WAT 052880.

Аминокислотный коэффициент усвояемости белков (PDCAAS) определяли как произведение минимального

значения нескорректированного аминокислотного коэффициента, рассчитываемого как соотношение незаменимых кислот в оцениваемом белке и стандартном белке (для детей 2–5 лет, по данным ФАО/ВОЗ, 2011 г.), на усвояемость белка продукта.

Гликемическую нагрузку определяли расчетным способом по формуле:

$$ГН = (ГИ \times У) : 100,$$

где ГИ – гликемический индекс продукта; У – количество углеводов в порции, г; 100 – ГИ 1 г глюкозы.

Содержание минеральных веществ также определяли расчетным способом, используя справочные данные [19].

Реологические свойства теста из композитных смесей исследовали по ГОСТ ISO 17718-2015 «Зерно и мука из мягкой пшеницы. Определение реологических свойств теста в зависимости от условий замеса и повышения температуры» в лаборатории качества зерна ФГБНУ НИИСХ Юго-Востока (Саратов). Для этого в лабораторном миксере смешивали сухие компоненты в процентном соотношении: 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 и 10:90, которые потом поочередно загружали в прибор для измерения реологических характеристик Mixolab (Mixolab, Франция). Принятое процентное соотношение композитных смесей для данного вида исследования позволяет наиболее полно охарактеризовать изменения технологических характеристик.

Оценка реологического состояния теста включала определение показателей: водопоглотительная способность (ВПС, %), время образования теста (T_1 , мин), время стабилизации (T_2 , мин), момент силы во время фазы разжижения (C_2 , Н×м), момент силы, характеризующей максимальную консистенцию теста во время фазы «ретроградации крахмала» (C_5 , Н×м), и энергия, поглощенная в процессе тестообразования (P , Вт×ч/кг). Для каждого параметра допустимая ошибка составляла $\pm 2\%$ стандартных отклонений от воспроизводимости, приведенной в ГОСТ ISO 17718-2015. Полученные результаты были сопоставлены с белизной муки и показателями водопоглотительной способности исходных компонентов и композитных смесей. Коэффициент корреляции Пирсона между исследуемыми показателями рассчитывали при помощи программы Microsoft Excel. Критические значения коэффициента корреляции (r) при 5% значимости выявляли по методике В.М. Доспехова [20].

Для оценки варочных свойств макаронных изделий использовали образцы макарон из крупки пшеницы твердой и фасоли белой, а также из композитных смесей на их основе с заданным процентным соотношением (90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 10:90), полученные в соответствии с рекомендуемой методикой [21].

Исследуемый образец массой 100 г помещали в тестомесилку У1-ЕТК (ООО «Мототехприбор», Россия). Затем, добавляя теплую (65–69 °С) воду, доводили

влажность получаемого теста до 31–32%. Общее время замешивания теста – 15 мин. Далее замешенное тесто перемещали в тестомесилку лабораторного макаронного прессы АМЛ-1 (Россия), из которого оно выпрессовывалось через бронзовую матрицу с фторопластовыми вставками (отверстия внешнего диаметра – 5,5 мм, внутреннего – 3,5 мм) в виде макарон. Полученные макароны укладывали на стол, нарезали длиной 220 мм и помещали в кассету из плексигласа 22×22 см, емкость которой 18 проб. Диаметр макарон составлял 5,5 мм.

Сушку макаронных изделий проводили в термостате с водяной рубашкой, позволяющем поддерживать температуру в камере от 30 до 60 °С и относительную влажность воздуха от 54 до 93%, кассетным способом при начальной температуре в камере 40 °С и относительной влажности от 88–93%. Из 100 г исходного сырья получали 56–60 г сухих макарон, что достаточно для определения их свойств.

Готовые сухие макаронные изделия анализировали на прочность, которую измеряли на приборе В.И. Строганова, для оценки варочных свойств макаронных изделий по ГОСТ 31743-2017 «Изделия макаронные. Общие технические условия» определяли коэффициенты увеличения массы и увеличения объема макарон после варки.

Результаты и обсуждение

Для установления возможности использования композитных смесей на основе крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой для производства макарон специализированного назначения был проведен ряд предварительных исследований по определению энергетической и пищевой ценности данных смесей. Для этого на основе исходных результатов исследования нутриентного состава крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой составляли модели композитных смесей, для которых расчетным способом определяли содержание белка, жира и углеводов. В табл. 1 представлены данные по энергетической и пищевой ценности композитных смесей на основе крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой с различным процентным содержанием (25, 50, 75, 100%).

Как видно из данных табл. 1, предлагаемые композитные смеси из крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой превосходят крупку пшеничную по уровню белка в 1,2; 1,4 и 1,7 раза пропорционально содержанию в смеси муки фасоли (25, 50, 75%). Кроме того, при внесении фасолевого муки в композитную смесь снижается содержание жира соответственно в 1,2; 1,5; 2,0 раза. При этом уровень углеводов меняется незначительно, а энергетическая ценность композитных смесей остается практически неизменной.

На основании полученных данных можно утверждать, что композитную смесь в соотношении 75% крупки пшеничной и 25% муки фасоли можно использовать для получения **макаронных изделий (белковых)** –

Таблица 1. Нутриентный состав и энергетическая ценность композитных смесей на основе крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой

Table 1. Comparative nutrient and energy value of composite mixtures based on durum wheat semolina and white bean flour

Показатель Parameter	Контрольный образец (крупка) 100% Control sample (semolina) 100%		Композитные смеси с мукой фасоли белой (МФБ) (спроектированные рецептуры) Composite mixtures with white bean flour (WBF) (designed recipes)								Адекватный уровень суточного потребления (АУП) Adequate daily intake (ADI) [22]
			№ 1 25% МФБ / WBF		№ 2 50% МФБ / WBF		№ 3 75% МФБ / WBF		№ 4 100% МФБ / WBF		
	содержание в 100 г content per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание в 100 г content per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание в 100 г content per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание в 100 г content per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание в 100 г content per 100 g	% от АУП % of ADI	
Белок, г / Protein, g	13,7	18,3	16,2	21,6	18,6	24,8	21,0	28,0	23,4	31,2	75
Жир, г / Fat, g	2,47	3,4	2,04	2,8	1,66	2,3	1,26	1,8	0,85	1,2	72
Углеводы, г Carbohydrates, g	71,1	33,7	68,4	32,4	65,7	31,1	63,0	29,9	60,3	28,6	301
Энергетическая ценность, ккал Calorie value, kcal	339	15,8	338	15,7	336	15,6	335	15,6	333	15,5	2150
ГН / GL	64,0±1,6		53,0±1,3		42,7±1,1		33,1±0,9		24,1±0,7		–
PDCAAS	0,3		0,52		0,69		0,79		0,80		–

Примечание. ГН – гликемическая нагрузка; PDCAAS – аминокислотный коэффициент усвояемости белков.

Note. GL – glycemic load; PDCAAS – Protein digestibility-corrected amino acid score.

источников белка, поскольку предложенная смесь содержит более 12% энергетической ценности, при этом количество белка на 100 г продукта составляет более 5% суточной потребности в нем (табл. 1). Смеси с большим содержанием муки фасоли (50 и 75%) в соответствии с ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» можно использовать для получения **макаронных изделий с высоким содержанием белка (высокобелковых)**, так как они обеспечивают более 20% энергетической ценности за счет белка.

Кроме всего прочего, увеличение содержания в композитной смеси муки фасоли обеспечивает повышение PDCAAS, соответственно в 1,7; 2,3 и 2,6 раза. Это

позволяет данную композитную смесь использовать для получения пищевых продуктов с более низкой гликемической нагрузкой и с повышенной усвояемостью белков. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [6–10, 23], подтверждая положительное влияние муки фасоли на пищевую и биологическую ценность содержащих ее продуктов.

Изменение содержания незаменимых аминокислот в композитной смеси в зависимости от соотношения крупки твердой пшеницы и муки фасоли белой представлено на рис. 1.

Можно отметить, что увеличение содержания муки фасоли в композитной смеси практически не меняет

Таблица 2. Содержание минеральных веществ в композитной смеси на основе крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой

Table 2. Mineral content in models of based on durum wheat semolina and white bean flour

Минеральное вещество Mineral	Контрольный образец (крупка) 100% Control sample (semolina) 100%		Композитные смеси с мукой фасоли белой (МФБ) (спроектированные рецептуры) Composite mixtures with white bean flour (WBF) (designed recipes)								Адекватный уровень суточного потребления (АУП) Adequate daily intake (ADI) [22]
			№ 1 25% МФБ / WBF		№ 2 50% МФБ / WBF		№ 3 75% МФБ / WBF		№ 4 100% МФБ / WBF		
	содержание, мг в 100 г content, mg per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание, мг в 100 г content, mg per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание, мг в 100 г content, mg per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание, мг в 100 г content, mg per 100 g	% от АУП % of ADI	содержание, мг в 100 г content, mg per 100 g	% от АУП % of ADI	
Кальций / Calcium	34,0	3,4	105,5	8,6	137,0	13,7	188,5	18,8	240,0	24,0	1000
Фосфор / Phosphorus	508,0	72,6	456,2	65,2	404,5	57,8	352,8	50,4	301,0	43,0	700
Магний / Magnesium	144,0	34,2	155,5	37,0	167,0	39,8	178,5	42,5	190,0	45,2	420
Ca : P : Mg	1,0:14,9:4,2		1,0:5,3:1,8		1,0:2,9:1,2		1,0:1,9:0,9		1,0:1,3:0,8		–

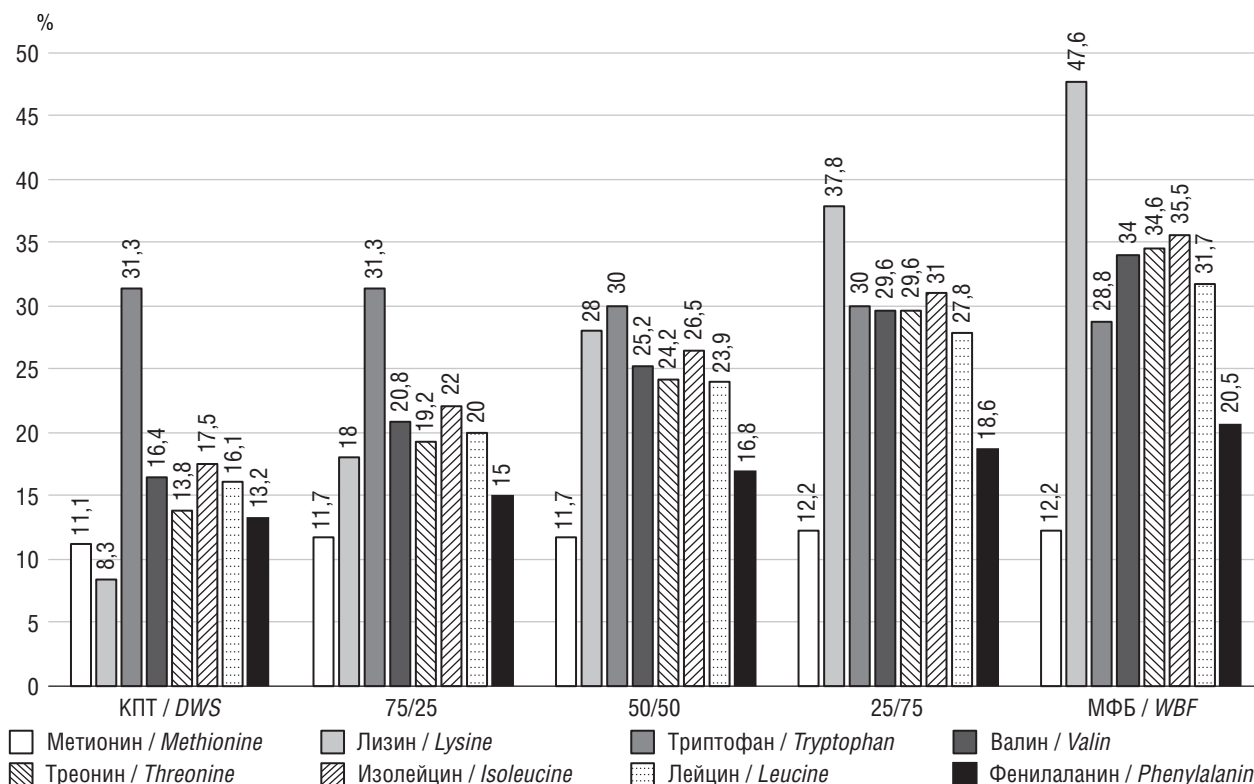


Рис. 1. Изменение процентного содержания незаменимых аминокислот в композитной смеси в зависимости от соотношения крупки пшеницы твердой (КПТ) и муки фасоли белой (МФБ)

Fig. 1. Change in percentage of essential amino acids in the composite mixture as a function of the ratio of durum wheat semolina (DWS) to white bean flour (WBF)

содержание метионина и триптофана. В то же время пропорционально содержанию в смеси муки фасоли (25, 50, 75%) повышается содержание валина (в 1,3; 1,5; 1,8 раза), треонина (в 1,4; 1,8; 2,2 раза), изолейцина (в 1,3; 1,5; 1,8 раза), лейцина (в 1,2; 1,5 1,7 раза), фенилаланина (в 1,1; 1,3; 1,4 раза) и существенно возрастает содержание лизина (в 2,2; 3,4; 4,6 раза). Таким образом, изменение соотношения в композитной смеси компонентов, а именно крупки пшеницы и муки фасоли, дает возможность регулирования аминокислотного профиля.

Не менее значимым оказалось влияние в композитной смеси муки фасоли на содержание в ней основных минеральных веществ – кальция, фосфора и магния. Результаты расчетов по содержанию минеральных веществ в композитной смеси на основе крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой представлены в табл. 2.

Проведенные расчеты показывают, что при добавлении муки фасоли содержание кальция в композитных смесях увеличивается в 3,1; 4,0 и 5,5 раза пропорционально процентному содержанию ее в смеси (25, 50, 75%). Содержание фосфора при увеличении концентрации муки фасоли в композитной смеси снижается соответственно в 1,1; 1,3 и 1,4 раза, а содержание магния увеличивается в 1,1–1,2 раза. При этом композитная смесь с 75% содержанием муки фасоли белой по соотношению кальция и фосфора близка к оптимальному (1:1,5).

Таким образом, композитные смеси на основе комбинации крупки пшеницы твердой и муки фасоли белой можно рекомендовать для получения специализированной пищевой продукции по целому комплексу показателей. Однако остается открытым вопрос о влиянии содержания муки фасоли на реологические свойства теста из композитных смесей. Результаты исследований реологических показателей теста из изученных композиционных смесей представлены в табл. 3.

Полученные результаты (см. табл. 3) подтвердили влияние концентрации муки фасоли в смеси на реологические свойства теста из композитных смесей, хотя не для всех показателей корреляция между белизной, водопоглотительной способностью и реологическими свойствами оказалась значима (при 5% уровне значимости $r=0,553$) [20].

При увеличении содержания муки фасоли в композитной смеси с 10 до 90% показатель белизны устойчиво возрастал (с 26,3 до 31,8 ед. показаний прибора). Водопоглотительная способность менялась незначительно (разница между максимальным и минимальным значениями составила всего 1,0%). Поскольку корреляция между этими показателями оказалась незначима, можно утверждать, что в данном случае цвет муки и ее водопоглотительная способность не взаимосвязаны.

Низкая водопоглотительная способность композитных смесей объясняется пониженной водопоглотительной

Таблица 3. Параметры миксолабограмм теста из крупки пшеницы твердой (КПТ), композитных смесей на основе КПТ и муки из фасоли белой (МФБ)

Table 3. Parameters of mixolabograms of dough from durum wheat semolina (КПТ), composite mixtures based on durum wheat semolina and white bean flour (МФБ)

Соотношение компонентов в композитной смеси <i>Ratio of components in the composite mixture</i>	Белизна муки (в единицах прибора) <i>Flour whiteness (in device units)</i>	ВПС, %	T ₁ , мин / min	T ₂ , мин / min	C ₂ , Н×м	C ₅ , Н×м	Pa, Вт×ч/кг
КПТ 100%	26,3±0,3	60,4±1,9	2,48±0,55	8,67±1,64	0,54±0,05	4,43±1,59	140,1±7,0
КПТ 90% + 10% МФБ	26,4±0,3	66,1±2,1	2,57±0,57	5,58±1,10	0,40±0,04	4,22±1,52	133,7±6,7
КПТ 80% + 20% МФБ	28,1±0,3	66,5±2,1	2,80±0,61	3,32±0,70	0,33±0,03	3,37±1,21	117,2±5,9
КПТ 70% + 30% МФБ	28,2±0,3	66,9±2,1	2,72±0,59	2,87±0,62	0,33±0,03	3,11±1,12	110,6±5,5
КПТ 60% + 40% МФБ	28,3±0,3	68,5±2,2	3,33±0,70	3,43±0,72	0,32±0,03	3,77±1,36	128,8±6,4
КПТ 50% + 50% МФБ	28,8±0,3	67,2±2,1	2,78±0,60	3,80±0,78	0,34±0,03	3,26±1,17	114,3±5,7
КПТ 40% + 60% МФБ	29,5±0,3	67,6±2,1	3,05±0,65	5,13±1,02	0,29±0,03	3,10±1,12	103,5±5,2
КПТ 30% + 70% МФБ	30,4±0,3	67,9±2,1	2,27±0,51	5,37±1,06	0,30±0,03	3,02±1,09	96,5±4,8
КПТ 20% + 80% МФБ	31,1±0,3	67,2±2,1	1,58±0,39	4,42±0,89	0,35±0,03	2,70±0,97	88,1±4,4
КПТ 10% + 90% МФБ	31,3±0,3	67,4±2,1	1,52±0,38	4,30±0,87	0,43±0,04	2,58±0,93	87,9±4,4
МФБ 100%	31,8±0,3	63,9±2,0	1,65±0,41	4,50±0,91	0,45±0,04	1,94±0,70	75,4±3,8
Коэффициент корреляции реологических свойств с показателем белизны <i>Correlation coefficient of rheological properties with whiteness index</i>	1,0	0,03	0,56	0,56	0,08	0,51	0,61
Коэффициент корреляции реологических свойств с ВПС <i>Correlation coefficient of rheological properties with ВПС</i>	–	1,0	0,04	0,55	0,77	0,08	0,07

Примечание. ВПС – водопоглотительная способность; T₁ – время образования теста; T₂ – время стабилизации; C₂ – момент силы во время фазы разжижения; C₅ – момент силы, характеризующей максимальную консистенцию теста во время фазы «ретроградации крахмала»; P – энергия, поглощенная в процессе тестообразования.

Note. ВПС – water absorption capacity; T₁ – dough formation time; T₂ – stabilization time; C₂ – moment of force during the liquefaction phase; C₅ – moment of force characterizing the maximum consistency of the dough during the «starch retrogradation» phase; P – energy absorbed during the dough formation process.

способностью крупной макаронной крупки, несмотря на высокое содержание белка. Это обусловлено затрудненным поглощением влаги крахмалом, так как облегчающие его клейковинные нити, забирая воду, с трудом ее ему отдают [21].

Поскольку с водопоглотительной способностью связаны процессы желатинизации и загустевания крахмала, можно предположить, что процесс формирования макарон останется стабильным, не зависящим от содержания муки фасоли.

Влияние концентрации муки фасоли на время образования теста T₁ и время стабилизации T₂ носит более сложный характер. Поскольку в процессе замеса происходит гидратация и набухание белкового комплекса, увеличение процентного содержания фасолевого муки, богатой белком, приводит к увеличению общего содержания белка в композитной смеси, что сказывается на реологических свойствах теста.

Известно, что время стабильности T₂ взаимосвязано с процессом газообразования теста, которое в свою очередь влияет на объемные параметры конечной продукции. Но поскольку процесс формирования макарон происходит посредством жесткого воздействия вытесняющего механизма, можно предположить, что форма и объем макарон не будут существенно меняться в зависимости от соотношения компонентов в тесте.

Момент силы C₂ характеризует процесс воздействия протеолитических ферментов, который приводит к деградации клейковинных белков и разжижению теста. Снижение консистенции теста обусловлено в основном разрывом водородных связей в белковых молекулах. В процессе разжижения теста при повышении температуры от 30 до 60 °C гранулы крахмала начинают набухать, в то же время сохраняя молекулярную структуру неизменной. Все это приводит к уменьшению момента силы C₂ до определенного соотношения компонентов (КПТ 40% + 60% МФБ), а при дальнейшем повышении, наоборот, к незначительному возрастанию, что обусловлено изменением при нагревании свойств белков компонентов, составляющих смесь. Несомненно, замена клейковинных белков пшеницы белками фасоли будет оказывать влияние на структурно-механические свойства макаронных изделий, снижая их прочность. Этим фактом объясняется также и снижение момента силы C₅, характеризующего максимальную консистенцию теста во время фазы «ретроградации крахмала», и энергии, поглощаемой в процессе тестообразования [24, 25].

Пробные образцы макаронных изделий, полученных из композитных смесей с различной массовой долей компонентов, представлены на рис. 2.

Показатели качества и варочные свойства макаронных изделий из композитных смесей приведены в табл. 4.

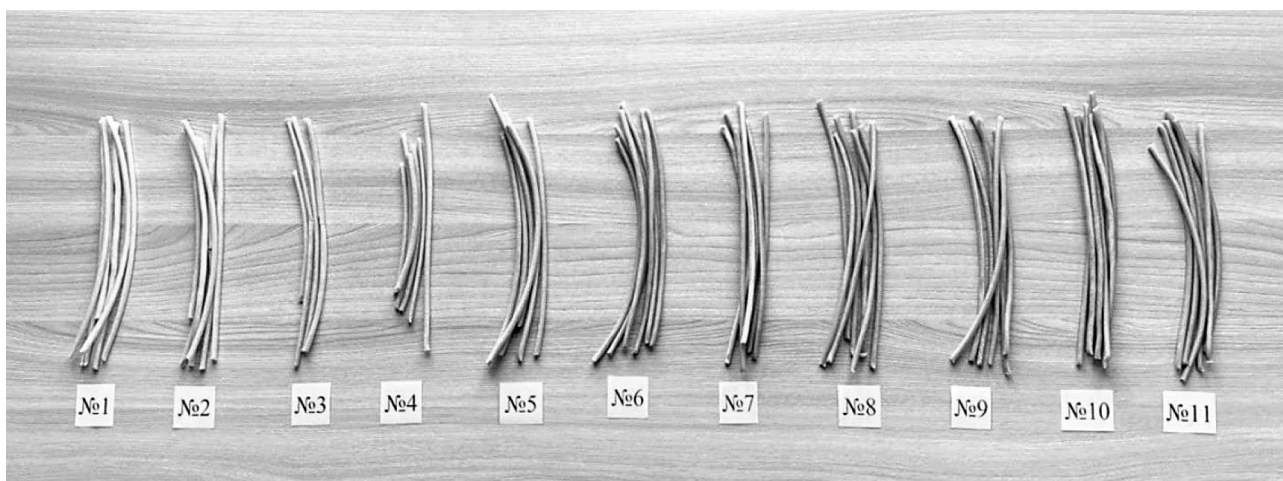


Рис. 2. Макароны из крупки пшеницы твердой (КПТ), муки фасоли белой (МФБ) и из композитных смесей на их основе (1 – КПТ 100%; 2 – КПТ 90% + МФБ 10%; 3 – КПТ 80% + МФБ 20%; 4 – КПТ 70% + МФБ 30%; 5 – КПТ 60% + МФБ 40%; 6 – КПТ 50% + МФБ 50%; 7 – КПТ 40% + МФБ 60%; 8 – КПТ 30% + МФБ 70%; 9 – КПТ 20% + МФБ 80%; 10 – КПТ 10% + МФБ 90%; 11 – МФБ 100%). Масштаб 1:2

Fig. 2. Pasta from durum wheat semolina (DWS), white bean flour (WBF) and composite mixtures (1 – DWS 100%; 2 – DWS 90% + WBF10%; 3 – DWS 80% + WBF 20%; 4 – DWS 70% + WBF 30%; 5 – DWS 60% + WBF 40%; 6 – DWS 50% + WBF 50%; 7 – DWS 40% + WBF 60%; 8 – DWS 30% + WBF 70%; 9 – DWS 20% + WBF 80%; 10 – DWS 10% + WBF 90%; 11 – WBF 100%). Scale 1:2

Отклонения от среднего не превышают 5%, что соответствует 95% вероятности и нормальному закону распределения для пищевых систем.

Полученные результаты (см. табл. 4) показали, что макароны, приготовленные из композитных смесей, по основным показателям, а именно по объему сухих макаронных изделий, объему макаронных изделий после варки и коэффициенту развариваемости, практически не отличаются от изделий, изготовленных из крупки твердой пшеницы. Однако увеличение содержания муки фасоли в макаронных изделиях приводит к повышению содержания сухих веществ в варочной воде (процент сухого остатка увеличивается с 7,2

до 12,4) и снижению прочности сухих макаронных изделий на 41,6% (с 630 до 368 г), причем изменение этих параметров пропорционально изменению содержания в композитной смеси муки фасоли.

Таким образом, структурно-механические и варочные свойства макаронных изделий напрямую зависят от введения в композитную смесь определенного количества муки фасоли.

Представленные результаты подтверждают возможность использования фасолевой муки для производства макаронных изделий как специализированных пищевых продуктов. Изменение содержания муки фасоли позволяет регулировать содержание белка макаронных изделий,

Таблица 4. Показатели качества варочных свойств макаронных изделий из композитных смесей на основе крупки пшеницы твердой (КПТ) и муки фасоли белой (МФБ)

Table 4. Quality indicators of the cooking properties of pasta from composite mixtures based on durum wheat semolina (DWS) and white bean flour (WBF)

Образец, % Sample No.	Содержание МФБ в композитной смеси, % WBF content in composite mixture, %	Объем сухих макаронных изделий (V_1), мл Volume of dry pasta (V_1), ml	Объем макаронных изделий после варки (V_2), мл Volume of pasta after cooking (V_2), ml	Коэффициент развариваемости Cookability coefficient	Вес сухого остатка, г Weight of dry residue, g	Процент сухого остатка Percentage of solids	Прочность макарон (по методу Строгонова), г Strength of pasta, g
1	0	318±16	371±19	1,17	0,18±0,01	7,2	630±32
2	10	319±16	370±19	1,16	0,23±0,01	9,2	567±28
3	20	319±16	370±19	1,16	0,21±0,02	8,4	487±24
4	30	319±16	369±18	1,16	0,20±0,02	8,0	418±21
5	40	319±16	370±19	1,16	0,22±0,02	8,8	393±20
6	50	318±16	371±19	1,17	0,26±0,03	10,4	367±18
7	60	320±16	371±19	1,16	0,26±0,03	10,4	372±19
8	70	320±16	371±19	1,16	0,25±0,02	10,0	350±17
9	80	319±16	370±19	1,16	0,27±0,03	10,8	360±18
10	90	321±16	371±19	1,16	0,30±0,03	12,0	368±18
11	100	321±16	371±19	1,16	0,31±0,03	12,4	368±18

оптимизировать соотношение таких важных микронутриентов, как кальций, фосфор и магний, а следовательно, повысить пищевую ценность макаронных изделий.

Заключение

На основании полученных результатов исследований можно утверждать, что предлагаемые композитные смеси на основе комбинации пшеничной крупки и фасолевого муки целесообразно использовать для производства макаронных изделий как специализированных пищевых продуктов с хорошими технологическими

параметрами, повышенной пищевой и биологической ценностью. Так, композитную смесь в соотношении пшеничной крупки и фасолевого муки 75:25 можно использовать для получения макаронных изделий, обогащенных белками фасолевого муки. Композитные смеси с большим содержанием муки фасоли, а именно 50 и 75%, можно рекомендовать для производства высокобелковых макаронных изделий с высоким коэффициентом усвояемости белков.

Подана заявка на изобретение № 202100165 «Состав теста для производства макаронных изделий функционального назначения» в Евразийскую патентную организацию.

Сведения об авторах

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Российская Федерация):

Марадудин Максим Серафимович (Maxim S. Maradudin) – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник Научно-производственного центра технологий здорового питания

E-mail: maradudinms@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6796-1901>

Симакова Инна Владимировна (Inna V. Simakova) – доктор технических наук, профессор, директор Научно-производственного центра технологий здорового питания

E-mail: simakovaiv@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0998-8396>

Елисеев Юрий Юрьевич (Yury Yu. Eliseev) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии

E-mail: yeliseev55@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6507-476X>

Стрижевская Виктория Николаевна (Victoria N. Strizhevskaya) – кандидат технических наук, доцент, старший научный сотрудник Научно-производственного центра технологий здорового питания

E-mail: viktoriya_strizh@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9914-6576>

Литература

- Симакова И.В., Стрижевская В.Н., Рахманова Г.Ю. Медико-биологические аспекты питания и организации профилактики алиментарно-зависимых заболеваний : учебное пособие. Саратов : Амрит? 2017. 132 с. ISBN 798-5-9500981-2-3.
- Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н., Михайлов В.И., Москаленко К.А., Одинок А.Г. и др. Научные основы здорового питания. Москва : Панорама, 2010. 816 с. ISBN 978-5-86472-224-4.
- Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Международные и российские механизмы интеграции инноваций и опыта для оптимизации питания населения // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 3. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-3-5-14>
- Sabença C., Ribeiro M., Sousa T., Poeta P., Bagulho A.S., Igrejas G. Wheat/gluten-related disorders and gluten-free diet misconceptions: a review // Foods. 2021. Vol. 10, N 8. P. 1765. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10081765>
- Joye I. Protein digestibility of cereal products // Foods. 2019. Vol. 8, N 6. P. 199. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8060199>
- Марадудин М.С., Симакова И.В., Болотова Н.В., Федонников А.С. Нутрициологический потенциал фасоли в создании пищевых продуктов // Вопросы детской диетологии. 2022. Т. 20, № 3. С. 67–74. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-3-67-74>
- FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2023. Urbanization, agrifood systems transformation and healthy diets across the rural-urban continuum. Rome : FAO, 2023. DOI: <https://doi.org/10.4060/cc3017en>
- Nosworthy M., Medina G., Lu Z., House J. Plant proteins: methods of quality assessment and the human health benefits of pulses // Foods. 2023. Vol. 12, N 15. P. 2816. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12152816>
- Winham D., Thompson S.V., Heer M.M., Davitt E.D., Hooper S.D., Cichy K.A. et al. Black bean pasta meals with varying protein concentrations reduce postprandial glycemia and insulinemia similarly compared to white bread control in adults // Foods. 2022. Vol. 11, N 11. P. 1652. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11111652>
- Sissons M. Development of novel pasta products with evidence-based impacts on health – a review // Foods. 2022. Vol. 11, N 1. P. 123. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11010123>
- Capistrán-Carabarin A., Aquino-Bolaños E.N., García-Díaz Y.D., Chávez-Servia J.L., Vera-Guzmán A.M., Carrillo-Rodríguez J.C. Complementarity in phenolic compounds and the antioxidant activities of *Phaseolus coccineus* L. and *P. vulgaris* L. Landraces // Foods. 2019. Vol. 8, N 8. P. 295. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8080295>
- Campos-Vega R., Oomah B.D., Loarca-Piña G., Vergara-Castañeda H.A. Common beans and their non-digestible fraction: cancer inhibitory activity – an overview // Foods. 2013. Vol. 2, N 3. P. 374–392. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods2030374>
- Liu Y., Ragaee S., Marcone M.F., Abdel-Aal E.M. Composition of phenolic acids and antioxidant properties of selected pulses cooked with different heating conditions // Foods. 2020. Vol. 9, N 7. P. 908. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9070908>
- Drulyte D., Orlien V. The effect of processing on digestion of legume proteins // Foods. 2019. Vol. 8, N 6. P. 224. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8060224>
- Pedrosa M.M., Guillamón E., Arribas C. autoclaved and extruded legumes as a source of bioactive phytochemicals: a review // Foods. 2021. Vol. 10, N 2. P. 379. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10020379>
- Khrianapant P., Leong S., Kebede B., Oey I. Effects of hydrothermal processing duration on the texture, starch and protein in vitro digestibility of cowpeas, chickpeas and kidney beans // Foods. 2021. Vol. 10, N 6. P. 1415. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10061415>
- Корячкина С.Я., Осипова Г.А. Макароны изделия: способы повышения качества и пищевой ценности. Орел : Труд, 2006. 275 с. ISBN 5-89436-134-6.

18. Смирнова С.О., Фазиуллина О.Ф. Использование нетрадиционного сырья в производстве макаронных изделий повышенной пищевой ценности // Техника и технология пищевых производств. 2019. Т. 49, № 3. С. 454–469. DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2019-3-454-469>
19. Химический состав российских пищевых продуктов : справочник / под ред. И.М. Скурихина, В. А. Тутельяна. Москва : ДеЛи принт, 2002. 236 с. ISBN 5-94343-028-8.
20. Доспехов Б.А. Методология полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований). 5-е изд., доп. и перераб. Москва : Агропромиздат., 1985. 351 с.
21. Осипова Г.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки новых видов макаронных изделий повышенной пищевой ценности : монография. Орел : ФГБОУ ВПО «Госуниверситет – УНПК», 2013. 299 с. ISBN 978-5-93932-569-1.
22. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
23. Bohnanská T., Musilová J., Vollmannová A. Effects of adding legume flours on the rheological and breadmaking properties of dough // Foods. 2021. Vol. 10, N 5. P. 1087. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10051087>
24. Марадудин М.С., Симакова И.В., Смоленцева А.А., Шелкова Я.И. Влияние муки фасоли на реологические и хлебопекарные свойства теста из композитной смеси на основе муки пшеницы // Пищевая промышленность. 2020. № 4. С. 17–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2020-10039>
25. Марадудин М.С., Симакова И.В., Марадудин А.М. Влияние муки фасоли белой на реологические свойства композитных смесей на основе муки пшеницы и тритикале // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания. 2021. № 3. С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.24412/2311-6447-2021-3-35-42>

References

1. Simakova I.V., Strizhevskaya V.N., Rakhmanova G.Yu. Medical and biological aspects of nutrition and organization of prevention of alimony-dependent diseases. Saratov: Amirit, 2017: 132 p. ISBN 798-5-9500981-2-3. (in Russian)
2. Tutelyan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N., Mikhailov V.I., Moskalenko K.A., Odinet A.G., et al. Scientific foundations of health nutrition. Moscow: Panorama, 2010: 816 p. ISBN 978-5-86472-224-4. (in Russian)
3. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. International and Russian mechanisms for integrating innovations and experience to optimize the nutrition of the population. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (3): 5–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-3-5-14> (in Russian)
4. Sabença C., Ribeiro M., Sousa T., Poeta P., Bagulho A.S., Igrejas G. Wheat/gluten-related disorders and gluten-free diet misconceptions: a review. Foods. 2021; 10 (8): 1765. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10081765>
5. Joye I. Protein digestibility of cereal products. Foods. 2019; 8 (6): 199. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8060199>
6. Maradudin M.S., Simakova I.V., Bolotova N.V., Fedonnikov A.S. Nutritional value of beans in developing food products. Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]. 2022; 20 (3): 67–74. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-3-67-74> (in Russian)
7. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2023. Urbanization, agrifood systems transformation and healthy diets across the rural-urban continuum. Rome: FAO, 2023. DOI: <https://doi.org/10.4060/cc3017en>
8. Nosworthy M., Medina G., Lu Z., House J. Plant proteins: methods of quality assessment and the human health benefits of pulses. Foods. 2023; 12 (15): 2816. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12152816>
9. Winham D., Thompson S.V., Heer M.M., Davitt E.D., Hooper S.D., Cichy K.A., et al. Black bean pasta meals with varying protein concentrations reduce postprandial glycemia and insulinemia similarly compared to white bread control in adults. Foods. 2022; 11 (11): 1652. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11111652>
10. Sissons M. Development of novel pasta products with evidence-based impacts on health – a review. Foods. 2022; 11 (1): 123. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11010123>
11. Capistrán-Carabarin A., Aquino-Bolaños E.N., García-Díaz Y.D., Chávez-Servia J.L., Vera-Guzmán A.M., Carrillo-Rodríguez J.C. Complementarity in phenolic compounds and the antioxidant activities of *Phaseolus coccineus* L. and *P. vulgaris* L. Landraces. Foods. 2019; 8 (8): 295. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8080295>
12. Campos-Vega R., Oomah B.D., Loarca-Piña G., Vergara-Castañeda H.A. Common beans and their non-digestible fraction: cancer inhibitory activity – an overview. Foods. 2013; 2 (3): 374–92. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods2030374>
13. Liu Y., Ragaee S., Marcone M.F., Abdel-Aal E.M. Composition of phenolic acids and antioxidant properties of selected pulses cooked with different heating conditions. Foods. 2020; 9 (7): 908. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9070908>
14. Drulyte D., Orlin V. The effect of processing on digestion of legume proteins. Foods. 2019; 8 (6): 224. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8060224>
15. Pedrosa M.M., Guillamón E., Arribas C. autoclaved and extruded legumes as a source of bioactive phytochemicals: a review. Foods. 2021; 10 (2): 379. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10020379>
16. Khrisanapant P., Leong S., Kebede B., Oey I. Effects of hydrothermal processing duration on the texture, starch and protein in vitro digestibility of cowpeas, chickpeas and kidney beans. Foods. 2021; 10 (6): 1415. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10061415>
17. Koryachkina S.Ya., Osipova G.A. Pasta: ways to improve quality and nutritional value. Orel: Trud, 2006: 275 p. ISBN 5-89436-134-6. (in Russian)
18. Sмирнова С.О., Фазиуллина О.Ф. Non-traditional raw materials in pasta production of high nutrition value. Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv [Technique and Technology of Food Production]. 2019; 49 (3): 454–69. DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2019-3-454-469> (in Russian)
19. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. (eds). Chemical composition of Russian food products: Handbook. Moscow: DeLi print, 2002: 236 p. ISBN: 5-94343-028-8. (in Russian)
20. Dospikhov B.A. Field experience methodology (with the basics of statistical processing of research results). 5th ed., additional and revised. Moscow: Agropromizdat, 1985: 351 p. (in Russian)
21. Osipova G.A. Theoretical and experimental justification for the development of new species of macaroni products of increased nutritional value: Monograph. Orel: State University – UNPK., 2013: 299 p. ISBN 978-5-93932-569-1. (in Russian)
22. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и питательных веществах для различных групп населения Российской Федерации. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19> (in Russian)
23. Bohnanská T., Musilová J., Vollmannová A. Effects of adding legume flours on the rheological and breadmaking properties of dough. Foods. 2021; 10 (5): 1087. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10051087>
24. Maradudin M.S., Simakova I.V., Smolentseva A.A., Shelkova Ya.I. Influence of bean flour on rheological and baking properties of dough from a composite mixture based on wheat flour: Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry]. 2020; (4): 17–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2020-10039> (in Russian)
25. Maradudin M.S., Simakova I.V., Maradudin A.M. Influence of white bean flour on the rheological properties of composite mixtures based on wheat flour and triticale. Tekhnologii pishchevoy i pererabatyvayushchey promyshlennosti APK – produkty zdorovogo pitaniia [Technologies of the Food and Processing Industry of the Agro-Industrial Complex – Healthy Food Products]. 2021; (3): 35–42. DOI: <https://doi.org/10.24412/2311-6447-2021-3-35-42> (in Russian)



Тамара Сергеевна Попова (18.06.1941–01.01.2024)

1 января 2024 г. на 83-м году ушла из жизни Тамара Сергеевна Попова – доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР и Премии г. Москвы в области медицины, выдающийся ученый, блестящий организатор науки и замечательный человек.

Т.С. Попова окончила биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, и в дальнейшем вся ее трудовая и научная деятельность была связана с лабораторией экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», которую она возглавляла с 1989 г. В 1970 г. Тамара Сергеевна успешно защитила кандидатскую, а в 1983 г. – докторскую диссертацию; в 1989 г. ей было присвоено звание профессора.

Научная деятельность Т.С. Поповой была сосредоточена на фундаментальных исследованиях по изучению механизмов поддержания гомеостаза и снабжения организма нутриентами в условиях активного пищеварения как базы для разработки современной концепции энтерального питания; изучению патогенеза морфофункциональных нарушений желудочно-кишечного тракта при различных заболеваниях и травмах; разработке теоретических основ и созданию новейших технологий энтерального питания, основанных на определении тяжести метаболических нарушений и стадий синдрома кишечной недостаточности при различных патологических состояниях; разработке рецептур сбалансированных и специальных смесей для энтерального питания.

Под руководством Т.С. Поповой защищены 16 кандидатских и 4 докторские диссертации. Она – автор более 350 печатных работ и 14 патентов. Т.С. Попова была одним из главных редакторов и ответственным редактором первого в Российской Федерации национального руководства «Парентеральное и энтеральное питание» – настольной книги для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, онкологов, гастроэнтерологов, педиатров, а также врачей других специальностей.

Большое внимание Т.С. Попова уделяла общественной деятельности. Она была одним из создателей Российской ассоциации «Парентеральное и энтеральное питание», с 2005 г. была ее президентом, а с 2016 г. – вице-президентом. Т.С. Попова была организатором и идейным вдохновителем 15 российских конгрессов с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание», членом Научного совета по медицинским проблемам питания РАН.

На протяжении многих лет Тамара Сергеевна была членом редколлегии и редакционных советов журналов «Вопросы питания», «Вопросы диетологии», «Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтыкова».

Коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и редколлегия журнала «Вопросы питания» глубоко скорбят о потере прекрасного человека и блестящего ученого. Светлая память о Тамаре Сергеевне навсегда сохранится в наших сердцах!

Нужна информация
по лекарственному препарату?
Мы ее вам предоставим!



ЛС ГЭОТАР

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
СПРАВОЧНИК



Научные
публикации



Действующие
вещества



Торговые
названия



МКБ-10 | АТХ | КФУ | Компании ▾

Непатентованные наименования от 'якорцев' до 'янтарная'

А Б В Г Д Ж З И Й К Л М Н О П Р С Т У Ф Х Ц Ч Ш Э Я

1 L R



Якорцев стелющихся травы экстракт

- Другие гиполипидемические средства
- Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию

МКБ-10 +

Входит в состав:

Трибестан® таблетки внутрь



Янтарная кислота

- Другие метаболиты

МКБ-10 +

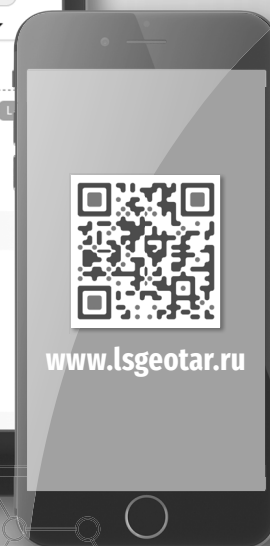
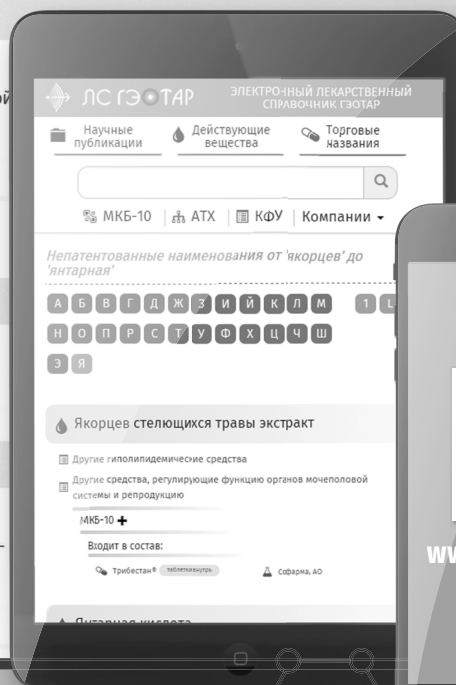


Янтарная кислота + Лимонная кислота

- Антигипоксанты и антиоксиданты
- Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсикомании

МКБ-10 +

Входит в состав:



Самый полный и достоверный
справочник в свободном доступе для врачей:

Официальные инструкции Минздрава РФ

Обновление информации в онлайн-режиме

Интеграция с образовательными модулями
и библиотеками врача, студента

Полные описания всех зарегистрированных
препаратов и действующих веществ

Бесплатный доступ для врачей и студентов

www.lsgeotar.ru