

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 86

№ 2, 2017

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Ханферьян Роман Авакович (г. Москва)
заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Арчаков Александр Иванович (г. Москва)
академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»

Батурин Александр Константинович (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Оптимальное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Бойцов Сергей Анатольевич (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Валента Рудольф (Австрия)
профессор, руководитель Департамента иммунопатологии, кафедра патофизиологии и аллергии Медицинского университета г. Вены

Видаль Сесилио (Испания)
профессор, руководитель департамента биохимии Университета г. Мурсия

Гаппаров Минкаил Магомед Гаджиевич (г. Москва)
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, иммунологии и алергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Георгиев Павел Георгиевич (г. Москва)
академик РАН, доктор биологических наук, профессор, директор ФГБУН «Институт биологии гена» РАН

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

Григорьев Анатолий Иванович (г. Москва)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, вице-президент РАН

Дил Фридрихельм (ФРГ)
профессор, директор Института охраны окружающей среды и здоровья г. Фюльда

Зайцева Нина Владимировна (г. Пермь)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора

Исаков Василий Андреевич (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Кочеткова Алла Алексеевна (г. Москва)
доктор технических наук, профессор, заведующая лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Лисицын Андрей Борисович (г. Москва)
академик РАН, доктор технических наук, профессор, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова»

Медведева Ирина Васильевна (г. Тюмень)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Нареш Маган (Великобритания)
профессор факультета изучения окружающей среды и технологии Кренфильдского университета, г. Лондон

Никитюк Дмитрий Борисович (г. Москва)
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивной антропологии и нутрициологии, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Онищенко Геннадий Григорьевич (г. Москва)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Попова Анна Юрьевна (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Попова Тамара Сергеевна (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Савенкова Татьяна Валентиновна (г. Москва)
доктор технических наук, профессор, врио директора ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт кондитерской промышленности»

Суханов Борис Петрович (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Хотимченко Сергей Анатольевич (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, врио первого заместителя директора по научной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бакиров А.Б. (Уфа, Россия)
Бессонов В.В. (Москва, Россия)
Боровик Т.Э. (Москва, Россия)
Бранка Ф. (Швейцария, ВОЗ)
Быков И.М. (Краснодар, Россия)
Васильев А.В. (Москва, Россия)
Доценко В.А. (Санкт-Петербург, Россия)
Застенская И.А. (Германия)
Коденцова В.М. (Москва, Россия)
Конь И.Я. (Москва, Россия)
Корешков В.Н. (Москва, Россия)
Кузьмин С.В. (Екатеринбург, Россия)
Мазо В.К. (Москва, Россия)
Макаров В.Н. (Мичуринск, Россия)

Маскелюнас И. (Литва)
Погожева А.В. (Москва, Россия)
Проданчук Н.Г. (Украина)
Скрябин К.Г. (Москва, Россия)
Спиричев В.Б. (Москва, Россия)
Сычик С.И. (Республика Беларусь)
Хенсел А. (Германия)
Шабров А.В. (Санкт-Петербург, Россия)
Шарафетдинов Х.Х. (Москва, Россия)
Шарманов Ш. (Казахстан)
Шевелева С.А. (Москва, Россия)
Шевырева М.П. (Москва, Россия)
Эллер К.И. (Москва, Россия)

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 2, 2017

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

Все права защищены.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Адрес редакции

109240, г. Москва,
Устьинский проезд, д. 2/14,
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,
редакция журнала «Вопросы питания»
Телефон: (495) 698-53-60, 698-53-46
Факс: (495) 698-53-79

Научный редактор

Вржесинская Оксана Александровна:
(495) 698-53-30, red@ion.ru

Подписные индексы

(каталог агентства «Роспечать»):
71422 – для индивидуальных подписчиков,
71423 – для организаций и предприятий

Сайт журнала: <http://vp.geotar.ru>

Издатель

ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва,
ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07
www.geotar.ru

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Отдел подписки:
Хабибулина Зульфия, habibulina@geotar.ru

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 13,5.

Отпечатано
в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская область, г. Чехов,
ул. Полиграфистов, д. 1.
Заказ №

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2017

**Scientific and practical journal
«Problems of Nutrition» N 2, 2017**

6 times a year.
Founded in 1932.

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

All rights reserved.

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

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

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

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

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

Subscription index
(in catalogue of "Rospechat"):
71422 – for individual underwriters,
71423 – for companies and organizations

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

Publisher
GEOTAR-Media Publishing Group
Sadovnicheskaya st.,
9/4, 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.

Subscriptions Department:
[Khabibulina Zul'fiya, habibulina@geotar.ru](mailto:Khabibulina_Zul'fiya_habibulina@geotar.ru)

Circulation of 3000 copies.
Format 60x90 1/8.
Offset printing. 13,5 sh.

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

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2017

Viktor A. Tutelyan (Moscow, Russia)
Editor-in-Chief, Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific supervisor of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety
Roman A. Khanferyan (Moscow, Russia)
Deputy Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Immunology of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety
Oksana A. Vrzheshinskaya (Moscow, Russia)
Executive Secretary of the Editorial Office, PhD, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Vitamins and Minerals of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich
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)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of National Research Center for Preventive Medicine
Rudolf Valenta (Vienna, Austria)
Professor, Head of the Laboratory for Allergy Research of Division of Immunopathology at the Dept. of Pathophysiology and Allergy Research at the Center for Pathophysiology, Infectology and Immunology of Medical University of Vienna
Cecilio Vidal (Murcia, Spain)
Professor, Head of the Department of Biochemistry of University of Murcia
Minkail M.G. Gapparov (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety
Pavel G. Georgiev (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences
Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Non-Invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology at the V.I. Burakovskiy Institute of Cardiac Surgery of A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery
Anatoliy I. Grigoryev (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-President of the Russian Academy of Sciences
Diel Friedhelm (Fulda, Germany)
Professor, Director of Institute for Environment and Health
Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety
Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)
Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Biotechnology and Specialized Preventive Products of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety
Andrey B. Lisitsyn (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the V.M. Gorbatov's All-Russian Meat Research Institute
Irina V. Medvedeva (Tyumen, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Tyumen State Medical University
Magan Naresh (London, United Kingdom)
Professor of Applied Mycology Cranfield Soil and Agrifood Institute
Dmitry B. Nikityuk (Moscow, Russia)
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Sport Anthropology and Nutrition, Director of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety
Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor
Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
Tamara S. Popova (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Pathology of the N.V. Sklifosovskiy's Research Institute of Emergency Medicine
Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)
Doctor of Technical Sciences, Professor, a.i. Director of All-Russian Scientific Research Institute of the Confectionery Industry
Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Food Hygiene and Toxicology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Toxicology and Safety Assessments of Nanotechnology, a.i. Director of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

EDITORIAL COUNCIL

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)
Bessonov V.V. (Moscow, Russia)
Borovik T.E. (Moscow, Russia)
Branca F. (Switzerland, WHO)
Bykov I.M. (Krasnodar, Russia)
Vasilyev A.V. (Moscow, Russia)
Dotsenko V.A. (St. Petersburg, Russia)
Zastenskaya I. (Germany)
Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)
Kon' I.Ya. (Moscow, Russia)
Koreshkov V.N. (Moscow, Russia)
Kuzmin S.V. (Ekaterinburg, Russia)
Mazo V.K. (Moscow, Russia)
Makarov V.N. (Michurinsk, Russia)
Maskelyunas I. (Lithuania)
Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)
Prodanchuk N.G. (Kiev, Ukraine)
Scriabin K.G. (Moscow, Russia)
Sharmanov T.S. (Alma-Ata, Kazakhstan)
Sichik S.I. (Minsk, Belarus)
Khensel A. (Germany)
Spirichev V.B. (Moscow, Russia)
Shabrov A.V. (St. Petersburg, Russia)
Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)
Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)
Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)
Eller C.I. (Moscow, Russia)

ОБЗОРЫ

Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К.
Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Балакина А.С., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И., Кравченко Л.В., Тутельян В.А.

Влияние куркумина и кверцетина на показатели защитного потенциала крыс при их раздельном и совместном действии

Еликов А.В., Галстян А.Г.

Антиоксидантный статус у спортсменов при выполнении дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Разумов А.Н., Выборная К.В., Погонченкова И.В., Рожкова Е.А., Акьева Н.К., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б.

Основные показатели физического развития и соматотипологические особенности мужчин старших возрастных групп

Шестопалов А.В., Полевиченко Е.В., Ковалева А.М., Борисенко О.В., Румянцев С.А., Румянцев А.Г.

Гуморальная регуляция пищевого статуса у детей

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А.

Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы

Голубкина Н.А., Полубояринов П.А., Синдирева А.В.

Селен в продуктах растительного происхождения

Стефанова И.Л., Мазо В.К., Мокшанцева И.В.

Получение и физико-химическая характеристика функционального пищевого ингредиента – комплекса цинка с ферментализатом белка куриного яйца

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Серба Е.М., Римарева Л.В., Курбатова Е.И., Волкова Г.С., Поляков В.А., Варламов В.П.

Исследование процесса ферментативного гидролиза биомассы дрожжей для создания пищевых ингредиентов с заданным фракционным составом белковых веществ

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Ярема Н.М.

Применение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для оптимизации лечения воспалительных заболеваний суставов у детей

Бавыкина И.А., Звягин А.А., Мирошниченко Л.А., Гусев К.Ю., Жаркова И.М.

Эффективность продуктов из амаранта в безглютеновом питании детей с переносимостью глютена

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

Гаврилова Н.Б., Щетинин М.П., Молибога Е.А.

Современное состояние и перспективы развития производства специализированных продуктов для питания спортсменов

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

REVIEW

5 **Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K.** 5
Biological role of adipokines and their association with morbid conditions

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY NUTRITION

14 **Balakina A.S., Aksenov I.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Avrenyeva L.I., Kravchenko L.V., Tutelyan V.A.** 14

The influence of separate and combined supplementation with curcumin and quercetin on the protective capacity in rats

23 **Yelikov A.V., Galstyan A.G.** 23
Antioxidant status of sportsmen performing measured physical loading during recreational periods

HYGIENE OF NUTRITION

32 **Razumov A.N., Vybornaya K.V., Pogonchenkova I.V., Rozhkova E.A., Akyeva N.K., Klochkova S.V., Alekseeva N.T., Nikityuk D.B.** 32

Main indicators of physical development and somatotypological features of men in older age groups

40 **Shestopalov A.V., Polevichenko E.V., Kovaleva A.M., Borisenko O.V., Rumyantsev S.A., Rumyantsev A.G.** 40
Humoral regulation of nutritional status in children

MICRONUTRIENTS IN NUTRITION

47 **Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A.** 47

Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem

63 **Golubkina N.A., Poluboyarinov P.A., Sindireva A.V.** 63
Selenium in food crops

70 **Stefanova I.L., Mazo V.K., Mokshantseva I.V.** 70
Preparation and physical-chemical characteristics of functional food ingredient – zinc complex with egg protein fermentolysate

CHEMICAL COMPOSITION OF FOODSTUFFS

76 **Serba E.M., Rimareva L.V., Kurbatova E.I., Volkova G.S., Polyakov V.A., Varlamov V.P.** 76

The study of the process of enzymatic hydrolysis of yeast biomass to generate food ingredients with the specified fractional composition of protein substances

DIET TREATMENT

84 **Yarema N.M.** 84
 ω -3 polyunsaturated fatty acids use for optimization of children inflammatory joints diseases treatment

91 **Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Miroshnichenko L.A., Gusev K.Yu., Zharkova I.M.** 91

Efficient products from amaranth in a gluten-free nutrition of children with gluten intolerance

NUTRITION OF SPORTSMEN

100 **Gavrilova N.B., Shchetinin M.P., Moliboga E.A.** 100
Modern state and prospects of the development of production of specialized foodstuffs for athletes

107 **INFORMATION FOR AUTHORS** 107

Для корреспонденции

Михеев Роберт Константинович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
 Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20
 Телефон: (495) 959-14-75
 E-mail: iceberg1995@mail.ru

Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К.

Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний

Biological role of adipokines and their association with morbid conditions

Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
 Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Жировая ткань является источником адипокинов (лептин, адипонектин, резистин, интерлейкины-1, 6, 7, 8, 15, висфатин, рецептор, активизирующий пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR-γ), фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), васпин, хемерин, програнулин, эндоканнабиноиды, липокалин-2, аплеин, оментин, несфатин-1) – биологически активных молекул жировой ткани, которые оказывают как системное, так и местное действие. Изменение их уровня в организме связывают с развитием инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия, бронхиальной астмы, повышением артериального давления и прогрессированием ожирения. Адипокины представляют собой разнородную группу веществ, часть из которых секретируется непосредственно абдоминальной жировой тканью, а другие образуются в иных тканях, но опосредованно влияют на развитие и функционирование жировой клетчатки. Изучение адипокинов позволяет по-новому оценить патогенез ожирения и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Это поможет создать научную базу для ранней диагностики, профилактики и лечения вышеуказанных заболеваний. Учитывая тот факт, что ожирение и ассоциированные с ожирением состояния – сахарный диабет 2 типа и атеросклероз рассматривают как воспалительные заболевания, на современном этапе изучение свойств различных адипокинов представляет особый интерес. Продукция большинства медиаторов воспаления при ожирении повышается и способствует прогрессированию самого заболевания и связанных с ожирением метаболических расстройств. В связи с вышеизложенным необходимо рассматривать адипокины как биологические маркеры патологических процессов, их изучение создаст предпосылки для профилактических мероприятий и будет способствовать положительному течению лечебного процесса.

Ключевые слова: ожирение, биомаркеры, адипокины, лептин, адипонектин, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний // Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 2. С. 5–13.

Статья поступила в редакцию 26.09.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (2): 5–13. (in Russian)

Received 26.09.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

Adipose tissue is the source of adipokines (leptine, adiponectine, resistine, interleukin-1, 6, 7, 8, 15, visfatine, PPAR-γ, tumor necrosis factor-α, vaspine, chemerine, progranuline, endocannabinoids, lipocaline-2, apleine, omentine, nesfatine-1) – biological active molecules of adipose tissue that have local and systematic effect on body. Changing of their level in the body is associated with insulin resistance, endothelium dysfunction, arterial hypertension, bronchial asthma and obesity progressing. Adipokines are heterogenous group of molecules, one part of them is produced directly by abdominal adipose tissue; another part of them is produced in other tissues but they indirectly affect development and functioning of adipose tissue. The study of adipokines lets us observe the pathogenesis of obesity, associated cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 with another way. It will give us an opportunity to compose scientific base for recognizing, preventing and treatment of such diseases. It is necessary to realize that obesity with diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis are inflammatory diseases, that's why we need to study pro- and anti-inflammatory factors of adipokines. The production of majority of inflammatory mediators is increased in case of obesity and contributes progressing of obesity and metabolic diseases. It is actual to observe adipokines as biomarkers of pathological processes, in future it will be available to prevent pathological processes, to establish prophylaxis of disease and to support positive treatment.

Keywords: obesity, biomarkers, adipokines, leptine, adiponectine, diabetes mellitus type 2

Последние десятилетия характеризуются резким увеличением распространенности ожирения, что делает это заболевание серьезной медицинской проблемой [1]. На сегодняшний день отмечается эпидемия ожирения, которая рассматривается в качестве основной причины снижения продолжительности жизни в ближайшем будущем. Существуют данные о том, что ожирение является одним из основных факторов развития артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2 типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), бронхиальной астмы, заболеваний опорно-двигательного аппарата [1–3]. Особую тревогу вызывает рост заболеваемости ожирением у детей [1, 4]. В то же время даже выраженное ожирение не всегда приводит к развитию СД2, и только у части больных наблюдаются умеренные метаболические отклонения [4, 5]. Наиболее опасно абдоминальное ожирение, при котором дисфункция абдоминальной жировой клетчатки характеризуется гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, повышением количества макрофагов и увеличением секреции веществ с гормоноподобным действием – адипокинов [5–9]. Именно висцеральный жир обладает наибольшей метаболической активностью, является значимым предиктором развития инсулинорезистентности [6, 7]. Адипокины участвуют в регуляции таких процессов, как потребление пищи, и в обмене веществ в тканях, чувствительных к инсулину. Действуя ауто-, пара- или эндокринно, они контролируют различные метаболические процессы. Изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, по всей видимости, играет ключевую роль в патогенезе ассоциированных с ожирением ССЗ [1, 6–8]. Показано, что при ожирении концентрация в плазме крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), значительно

выше, чем у людей с нормальной массой тела [1]. В свою очередь, увеличение уровня этих маркеров сопровождается дисфункцией эндотелия. Таким образом, имеется определенная взаимосвязь между изменениями в жировой ткани и сдвигами в метаболических процессах при различных патологиях, предикторами этих сдвигов могут являться изменения уровня адипокинов.

Адипокины: характеристика, биологические аспекты

Лептин. Первым описанным и наиболее изученным адипокином является лептин (от греч. *leptos* – тонкий), гормон белковой природы с молекулярной массой 16 кДа. У человека лептин синтезируется клетками белой и бурой жировой ткани, скелетных мышц, желудка, плаценты. Необходимо отметить, что адипоциты подкожной жировой клетчатки синтезируют лептина в 2,5 раза больше, чем висцеральный жир [8]. Лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе и контролирует массу тела путем понижения синтеза и освобождения нейропептида-Υ, вызывающего чувство голода [9–16]. Влияя на гипоталамус, лептин снижает потребление пищи и повышает расход энергии. При абдоминальном ожирении уровень лептина резко возрастает за счет его продукции белой жировой тканью. Считается, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем приводит к гиперлептинемии [12–16]. Развитие резистентности к основному действию лептина связывают с ингибированием передачи сигнала от рецепторов к лептину независимо от наличия ожирения. Результаты исследования влияния лептина на секрецию инсулина и инсулинорезистентность противоречивы. Доказано, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) инсулина [13–17]. Также выявлена прямая зависимость между уровнем

лептина и степенью инсулинорезистентности с учетом изменений объема жировой ткани у женщин в период постменопаузы [13].

Существует гипотеза, что уровень лептина отражает достаточное накопление жировой ткани, необходимой для начала полового созревания [14, 17]. Наблюдаемую гиперлептинемию в общей популяции связывают с развитием атеросклеротического поражения сосудов, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, а также инфаркта миокарда и инсульта [1, 3, 18–24]. Отчасти это объясняется тем, что при гиперлептинемии помимо инсулинорезистентности развивается воспаление в сосудистой стенке, так как доказана способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ и влиять на продукцию провоспалительных цитокинов – ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6, MCP-1, а также активных форм кислорода, продуцируемых эндотелиальными клетками [20–21, 24]. Развитие окислительного взрыва в эндотелиальных клетках стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток и усиливает кальцификацию сосудов. Все это проявляется в виде повышения артериального давления и ишемизации ткани [6–9]. Повышение уровня лептина также ассоциируется с почечной недостаточностью, развитием атеросклероза и бронхиальной астмой [25–29].

Адипонектин. Абдоминальной жировой тканью продуцируется один из наиболее изученных адипокинов – адипонектин. В плазме крови он циркулирует в виде тримера, гексамера или мультимерного комплекса, причем эффекты каждой формы специфичны. Этот белок оказывает противовоспалительные действия, которые обусловлены подавлением активности транскрипционного фактора – ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) в макрофагах и моноцитах, а также в эндотелиальных клетках. Адипонектин подавляет активность ферментов печени, участвующих в глюконеогенезе, т.е. под его влиянием снижается скорость образования в печени эндогенной глюкозы. Это способствует увеличению транспорта глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность тканей к инсулину [28, 29].

Количество адипонектина меняется при различных состояниях. Показано, что его содержание снижено при метаболическом синдроме и у больных СД2. Напротив, снижение массы тела сопровождается повышением уровня адипонектина, с которым связывают скорость развития атеросклероза сосудов. Считается, что адипонектин замедляет развитие этого процесса. Предполагают, что адипонектин ингибирует превращение макрофагов в пенные клетки и снижает окисление липопротеинов низкой плотности. На развитие атеросклероза влияет артериальная гипертензия. Показано, что снижение уровня адипонектина приводит к развитию артериальной гипертензии за счет активации ренин-ангиотензиновой системы и активности симпатической нервной системы, а также развития эндотелиальной дисфункции и снижения выделения ионов натрия с мочой [10, 28, 30]. Понижение

уровня адипонектина при гипертонической болезни связывают со снижением эластичности стенок аорты и повышением артериального давления. Благодаря противовоспалительным, антиатерогенным и противодиабетическим свойствам, а также кардиопротективному эффекту и способности улучшать состояние эндотелия адипонектин рассматривается в качестве потенциальной цели при разработке препаратов для лечения ожирения и связанных с ним заболеваний, а также маркеров этих патологических состояний [10, 17, 30–36].

Исследования уровня адипонектина и показателей липидного обмена выявили, что уровень адипонектина находится в обратной зависимости от количества липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови и в прямой зависимости с количеством липопротеинов высокой плотности [37, 38–42]. Было показано, что уровень адипонектина значимо ниже у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и может являться независимым предиктором развития ИБС. В то же время недавно проведенный метаанализ 16 проспективных исследований с участием 14 063 пациентов с ССЗ показал, что повышенный уровень адипонектина связан с увеличением риска смерти от всех причин и кардиоваскулярной смертности у пациентов с ССЗ.

Резистин. В 2001 г. группа ученых Пенсильванского университета во главе с С.М. Steppan обнаружила неизвестный ранее адипокин, позже названный резистином, – «гормон инсулинорезистентности». Резистин принадлежит к классу белков, богатых цистеином, – резистиноподобных молекул (RELM). Он представлен несколькими изомерами. В исследованиях последних лет показана положительная связь между ожирением, инсулинорезистентностью, хроническим воспалением и развитием аллергической бронхиальной астмы [10, 11, 17, 20, 22–24, 29]. Считается, что резистин влияет на жировой обмен по принципу обратной связи: с одной стороны, его концентрация повышается при дифференцировке адипоцитов, с другой – резистин угнетает адипогенез [27]. Гиперпродукция резистина ассоциирована с развитием инсулинорезистентности и дислипидемии. При ожирении уровень резистина повышен, и считается, что этот белок подавляет захват глюкозы клетками. Показано, что резистин находится в реципрокных отношениях с другим цитокином – адипонектином – в плане развития воспалительной реакции. Описаны его функциональные взаимодействия с уровнем лептина: введение лептина подавляет продукцию мРНК резистина и продукцию белка у неспособных к самостоятельному образованию лептина мышей, что проявляется снижением уровня глюкозы и инсулина. Высокая концентрация резистина в плазме крови коррелирует с уровнем атерогенных воспалительных маркеров, с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений в виде стабильной стенокардии, а также плохим прогностическим признаком у пациентов с ИБС в сочетании с метаболическим синдромом, заболеваниями почек и бронхиальной астмой [10, 24, 35]. Исходя из вышеизложенного, участие резис-

тина в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов дает основание рассматривать его в качестве маркера или даже этиологического фактора развития сосудистых заболеваний.

Висфатин. В 2005 г. был описан другой адипокин – висфатин. Это белок с молекулярной массой 52 кДа, который продуцируется главным образом адипоцитами висцеральной жировой ткани. Висфатин является колониестимулирующим фактором пре-В-лимфоцитов и обеспечивает созревание этих клеток. Повышение концентрации висфатина наблюдается при ожирении, СД, что некоторыми авторами расценивается в качестве компенсаторной реакции, направленной на снижение хронически повышенного уровня глюкозы в крови. Введение висфатина мышам приводило к снижению уровня глюкозы в крови. Выявлено, что этот адипокин включается в патогенез ожирения уже в детском возрасте, так как в ряде исследований показано повышение уровня циркулирующего висфатина у взрослых и детей, больных ожирением и с метаболическим синдромом. Однако в большинстве случаев уровень висфатина не коррелирует с такими показателями ожирения, как индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к обхвату бедер и процентное содержание жировой ткани [14, 18, 27].

PPAR-γ. Во всех адипоцитах был обнаружен PPAR-γ, или фактор транскрипции, или рецептор, активизирующий пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR-γ). Описано его участие в метаболизме липидов, глюкозы. Также показана его роль в дифференцировке адипоцитов, воспалении, росте опухоли. PPAR-γ управляет транскрипцией значительного количества генов, в том числе тех, которые кодируют митохондриальные, пероксисомальные и некоторые микросомальные ферменты метаболизма жирных кислот в печени.

В норме его содержание одинаково во всех клетках жировой ткани, но при ожирении его уровень в подкожно-жировой клетчатке выше в 2,5 раза по сравнению с висцеральными адипоцитами. Дальнейшие исследования механизмов его действия позволили синтезировать ряд препаратов – лигандов PPAR-γ. К этим препаратам относятся тиазолидиндионы (инсулинсенситайзеры, глитазоны), применение которых не только значительно повышает чувствительность тканей к инсулину, но и нормализует многие патофизиологические проявления метаболического синдрома.

В эксперименте на животных было установлено, что эндогенным инсулинсенситайзером является цитокин, получивший название *васпина*. Васпин находится в тесном взаимодействии с другими адипокинами, например с лептином. Так, введение натошак крысам лептина приводило к повышению уровня васпина в плазме крови. Однако у человека кратковременное или длительное голодание, а также хронический энергетический дефицит не сопровождались значимыми изменениями в концентрации васпина [16, 21]. Показано, что уровень васпина повышен у взрослых и у детей с избыточной массой тела, а также у больных СД2. Вместе с тем в ис-

следованиях, в которых применялись методики оценки инсулинорезистентности, не подтверждена связь между циркулирующим уровнем васпина и чувствительностью тканей к инсулину.

Програнулин. Фактор роста програнулин – белок с молекулярной массой 70 кДа. В экспериментах на животных было показано, что этот белок может напрямую связываться с рецепторами ФНОα и оказывать противовоспалительное действие. У больных СД2 количество програнулина повышается и это повышение коррелирует с уровнем толерантности к глюкозе, с ИМТ, с общей массой жировой клетчатки и объемом висцеральной жировой ткани. Эти данные свидетельствуют об участии програнулина в патогенезе воспаления при ожирении, но не с уровнем глюкозы натошак. Также отмечена корреляция между уровнем програнулина и содержанием гликированного гемоглобина, общего холестерина, MCP-1 и CRP в сыворотке крови. Выявленная положительная корреляция с уровнем CRP позволяет рассматривать програнулин в качестве перспективного биомаркера хронического воспалительного ответа при ожирении, а тесная связь этого белка с показателями углеводного и липидного обмена подтверждает его участие в патогенезе инсулинорезистентности у человека [23, 26]. Выявленные сдвиги в количестве програнулина позволяют сделать вывод, что данный белок может быть перспективной мишенью для терапевтического воздействия в рамках лечения ожирения и СД2 [23, 24, 26].

Эндоканнабиноиды. Существенным достижением в изучении патогенеза ожирения и СД2 типа является открытие эндоканнабиноидной системы (ЭКС) и определение ее роли в регуляции энергетического гомеостаза. Вещества ЭКС стимулируют аппетит путем связывания с каннабиноидными СВ1-рецепторами. У лиц, больных абдоминальным ожирением, показано повышение уровня в плазме крови, слюне и в абдоминальной жировой клетчатке таких эндоканнабиноидов, как анандамид, N-ацилэтаноламин, олеоилэтаноламид и пальмитоилэтаноламид. Установлено, что количество эндоканнабиноидных компонентов находится в прямой зависимости с ИМТ, окружностью талии и концентрацией инсулина в плазме крови натошак, а содержание эндоканнабиноидов в слюне четко коррелирует с их количеством в плазме крови. Был сделан вывод, что определение концентрации эндоканнабиноидов в слюне является простым и неинвазивным методом, и в перспективе, исследуя слюну, можно будет определять фенотипы ожирения, а также подходы к терапии отслеживать эффективность лечения больных ожирением [19, 25].

Липокалин-2. С ожирением ассоциирован также уровень в плазме крови липокалина-2. Установлено повышение продукции мРНК этого белка в абдоминальной жировой ткани больных ожирением, у которых повышена продукция мРНК этого белка. Имеется связь между содержанием липокалина-2 и уровнем провоспалительных цитокинов в плазме крови, однако не выявлены ассоциации уровня этого белка с инсулинорезистентностью у женщин, страдающих морбидным ожирением, не боль-

ных СД. Не обнаружено также связи между концентрацией липокалина-2 в плазме крови и какими-либо антропометрическими показателями у детей [8, 26].

Адипоцитами и клетками сердечно-сосудистой системы синтезируется белок *аплеин*. У человека, вероятно, аплеин функционирует как паракринный гормон, и его уровень у людей, не страдающих ожирением, существенно повышается под влиянием инсулина. Рецептор к аплеину обнаружен во многих органах. Изучение структуры гена рецептора аплеина показало, что он очень близок к гену ангиотензинового рецептора. Выявлена положительная корреляция между уровнем аплеина и ИМТ. Введение аплеина мышам без ожирения, находящимся на диете с высоким содержанием липидов, приводило к уменьшению жировой массы в организме, содержания инсулина и триглицеридов в плазме крови. Он также повышает количество адипонектина и снижает уровень лептина. Считается, что аплеин влияет на инсулинорезистентность, что ведет к изменению уровня адипонектина. Аплеин связывают с ожирением и относят к маркерам ожирения. Также установлено, что данный белок обладает провоспалительными свойствами, так как выявлена положительная корреляция между уровнем аплеина и ФНО α и других провоспалительных цитокинов [17, 32]. Уровень аплеина в сыворотке крови невысок и достигает 0,2–1,5 нг/мл.

Еще один адипокин, описанный в 2005 г., получил название *оментина* (*интеллектина*). Первичная структура включает 313 аминокислот, кодируется двумя генами и синтезируется преимущественно в висцеральной жировой клетчатке. В адипоцитах этот белок человека стимулирует инсулин-опосредованный транспорт глюкозы. Экспрессия гена оментина-1 в абдоминальной жировой клетчатке и уровень этого адипокина в плазме крови снижаются при ожирении. Имеется обратная связь количества оментина и ИМТ, окружностью талии и инсулинорезистентностью и прямая связь с уровнем в плазме крови липопротеинов высокой плотности и адипонектина. При снижении массы тела концентрация оментина повышается, что обусловлено улучшением чувствительности тканей к инсулину, снижением индекса инсулинорезистентности и уровня инсулина натощак. Концентрация оментина снижена при метаболическом синдроме, у больных с эндотелиальной дисфункцией различного генеза, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. В системной циркуляции преобладает фракция оментин-1 – ее уровень в плазме крови достигает 100–800 нг/мл. Считается, что циркулирующий уровень оментина-1 может служить интегральным маркером чувствительности тканей к инсулину, обмена веществ в жировой ткани и артериального давления, атеросклеротического поражения периферических сосудов [21]. Также доказано противовоспалительное действие оментина, которое заключается в подавлении индуцированной ФНО α экспрессии циклооксигеназы-2 [14, 25].

Несфатин-1 – пептид, продукция которого увеличивается в ответ на потребление пищи, богатой жиром. У человека выявлена положительная корреляция между

его концентрацией и количеством триглицеридов. Мало-подвижный образ жизни в сочетании с богатым жирами рационом снижают продукцию как адипонектина, так и несфатина-1 [14].

В экспериментах на крысах было показано, что несфатин-1 является важным компонентом гипоталамической системы, контролирующей водно-электролитный баланс, и влияет на артериальное давление через прямое взаимодействие с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов. Установлено, что при введении крысам несфатина-1 они употребляют значительно меньше воды. Он также является анорексигеном, так как участвует в регуляции аппетита через механизм функционирования гипоталамуса, независимый от лептина. Действие несфатина-1 на уровне головного мозга повышает чувствительность к инсулину. Показано, что снижение уровня несфатина-1 может приводить к генерализованному тревожному расстройству [14, 24].

Провоспалительные цитокины. В жировой ткани выделяют целый ряд интерлейкинов, которые влияют на процессы ожирения. В частности, с ожирением связывают провоспалительный цитокин – ИЛ-6. Около 30% циркулирующего ИЛ-6 продуцируется абдоминальной жировой тканью, остальные 70% секретируются многими тканями и клетками, включая скелетную, мышечную ткань, лейкоциты и гепатоциты. У больных ожирением наблюдается повышение уровня ИЛ-6, и это увеличение положительно коррелирует с ИМТ, содержанием свободных жирных кислот в крови. В то же время снижение массы тела сопровождается падением концентрации ИЛ-6. Следует отметить, что повышение содержания этого цитокина характерно и для СД2. К предполагаемым механизмам такой зависимости относится снижение экспрессии транспортера глюкозы-4 и субстрата инсулинового рецептора-1 под действием ИЛ-6. В то же время ИЛ-6 может оказывать и противовоспалительный эффект за счет снижения уровней ФНО α и интерферона [12–15, 17].

Считается, что в патогенезе ассоциированных с ожирением ССЗ ключевую роль играет изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов [1, 6, 7]. Наряду с ИЛ-6 к провоспалительным цитокинам относят ИЛ-7. Показано, что продукция ИЛ-7 в жировой ткани осуществляется прогениторными клетками, а в процессе адипогенеза его образование снижается. Известно, что основными участками образования ИЛ-7 являются костный мозг и периферическая лимфоидная ткань, а синтезированный ИЛ-7 необходим для созревания и функционирования лимфоцитов. В случае дефицита данного интерлейкина или его рецептора у человека развивается тяжелая лимфоцитопения. Показано, что ИЛ-7 повышает продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , моноцитами [14, 24, 27, 29].

Экспрессия и секреция ИЛ-7 увеличиваются у больных абдоминальным ожирением. По одной из гипотез, повышенная продукция ИЛ-7 обеспечивает поддержание популяции незрелых предшественников адипоцитов с нарушенной способностью к накоплению и высвобождению

дению липидов. Установлено, что ИЛ-7 играет двойственную роль в поддержании и регуляции обмена веществ. С одной стороны, ИЛ-7 регулирует массу белой жировой ткани, с другой – в условиях избыточного потребления пищи, особенно богатой жирами, ИЛ-7 подавляет воспаление [14, 24, 27].

Ключевым регулятором функции и развития естественных киллерных клеток является ИЛ-15. Имеются сообщения о том, что снижение экспрессии ИЛ-15 приводит к повышению массы тела и ожирению как у животных, так и у человека [14, 24, 27].

Введение ИЛ-15 крысам с нормальной массой тела или с ожирением приводит к значительному уменьшению выраженности абдоминальной жировой клетчатки у этих животных, а в жировой ткани накапливаются естественные киллеры и Т-лимфоциты. В то же время снижение массы тела под действием ИЛ-15 не зависит от активности лимфоцитов [10, 14].

Первым цитокином, продуцируемым жировой тканью, для которого было доказано участие в патогенетической цепочке ожирение–воспаление–СД2, был провоспалительный цитокин ФНО α . Хотя исходно предполагалось, что большая часть ФНО α секретируется адипоцитами, сегодня известно, что основным источником ФНО α являются макрофаги. Этот цитокин играет важную роль в развитии инсулинорезистентности за счет снижения фосфорилирования тирозина, инсулинового рецептора и субстрата инсулинового рецептора первого типа в мышечной ткани и в абдоминальной жировой ткани. Уровень ФНО α у больных ожирением повышен в плазме крови и абдоминальной жировой клетчатке. Установлено, что при снижении массы тела уменьшается и его концентрация. Выявлено, что повышение уровня ФНО α положительно коррелирует с концентрацией других маркеров инсулинорезистентности. Введение ингибитора ФНО α пациентам с СД2 и с ожирением приводит к падению уровня других маркеров воспаления, что, однако, не сопровождается уменьшением инсулинорезистентности [12, 19]. В то же время, длительное лечение больных с метаболическим синдромом препаратами антиФНО α приводило к снижению уровня глюкозы в плазме крови, а также повышало уровень адипонектина, что подтверждает участие ФНО α в развитии связанной с ожирением инсулинорезистентности у человека [20, 26].

В процессах неспецифического и специфического иммунитета участвует белок *хемерин*. Первоначально было установлено участие хемерина в стимуляции хемотаксиса макрофагов через связывание его с хемокиноподобным рецептором 1. Впоследствии была обнаружена повышенная экспрессия хемерина и соответствующего рецептора белой жировой ткани в процессе адипогенеза. Блокада гена рецептора хемерина у мышей приводит к резкому снижению потребления пищи, к похуданию и истощению жировой прослойки. Учитывая хемоаттрактантные свойства хемерина, логично предположить, что этот хемокин участвует в свойственном для абдоминальной жировой ткани воспалении при ожирении. Продукцию хемерина адипо-

цитами повышает рекомбинантный ФНО α , что также свидетельствует об участии этого белка в воспалительном каскаде реакций при ожирении. Установлено, что хемерин модулирует экспрессию специфических для адипоцитов генов, отвечающих за метаболизм глюкозы и липидов. Клинические исследования показали, что уровень хемерина в сыворотке крови коррелирует с ИМТ, количеством триглицеридов и показателями артериального давления у здоровых добровольцев. Кроме того, у взрослых пациентов с ожирением и метаболическим синдромом определяется повышенный уровень хемерина, что ассоциировано с такими факторами риска ССЗ, как гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, ишемия сердечной мышцы. Согласно результатам проведенных исследований, было предложено использовать хемерин в качестве биомаркера инсулинорезистентности у здоровых добровольцев без явных метаболических расстройств [21, 22]. Уровень хемерина является независимым предиктором повышения уровня СРБ и лейкоцитов, а также ИМТ. Был сделан вывод о том, что хемерин можно рассматривать в качестве маркера, характеризующего связь между развитием жировой клетчатки и ранним развитием атеросклероза у детей [18, 23].

Заключение

Адипокины представляют собой разнородную группу веществ, в основном секретируемых абдоминальной жировой тканью. Некоторые адипокины образуются в других тканях организма, но опосредованно влияют на развитие и функционирование жировой клетчатки. Изучение влияния адипокинов на патогенез ожирения и связанных с ним ССЗ и СД2 может служить предиктором ранней диагностики, профилактики и лечения вышеуказанных заболеваний. Известно, что изменение концентрации различных адипокинов влияет на характер возникновения и течение провоспалительных или противовоспалительных реакций. Продукция большинства медиаторов воспаления, таких как ФНО α , ИЛ-6, при ожирении повышается и способствует прогрессированию самого заболевания и связанных с ожирением метаболических расстройств. В то же время роль этих маркеров при СД и при ССЗ полностью не ясна.

С другой стороны, количество противовоспалительных адипокинов, таких как адипонектин и оментин, которые повышают чувствительность тканей к инсулину и оказывают протективное действие в отношении эндотелия, тем самым препятствуя развитию атеросклероза и других негативных последствий ожирения, существенно меньше. Очевидно, что необходимо проведение дополнительных экспериментальных и клинических исследований, которые позволят определить место существующих и вновь открытых биомаркеров в диагностическом алгоритме при ожирении и сопутствующих заболеваниях.

Сведения об авторах

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России:

Вавилова Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии
E-mail: trvavilova@rambler.ru

Плетень Анатолий Петрович – доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии
E-mail: pleatol@mail.ru

Михеев Роберт Константинович – студент лечебного факультета
E-mail: iceberg1995@mail.ru

Литература

1. Дедов И.И. Ожирение и нарушения липидного обмена : монография. М. : МИА, 2011. С. 53–57.
2. Flegal K.M., Ogden C.L., Yanovski J.A. et al. High adiposity and high body mass index-for-age in us children and adolescents overall and by race-ethnic group // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 91, N 4. P. 1020–1026.
3. Witberg G., Ayers C.R., Turer A.T., Lev E. et al. Relation of adiponectin to all-cause mortality, cardiovascular mortality, and major adverse cardiovascular events (from the Dallas Heart Study) // *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 117, N 4. P. 574–579.
4. Zaidi S.I., Shirwany T.A. Relationship of serum resistin with insulin resistance and obesity // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad (Pakistan)*. 2015. Vol. 27, N 3. P. 54–58.
5. Choi K.M. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2016. Vol. 31, N 1. P. 151–154.
6. Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. Vol. 6, N 1. P. 49.
7. Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides // *Dan. Med. J.* 2015. Vol. 62, N 11. P. 91–97.
8. Blüher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals // *Curr. Opin. Lipidol.* 2014. Vol. 21, N 1. P. 38–43.
9. Плетень А.П., Михеев Р.К. Биохимические маркеры в патогенезе ожирения (обзор) : сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф. Казань : Аэтерна, 2015. С. 45–47.
10. Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease // *Trends Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 36, N 7. P. 461–470.
11. Pramanik S., Rathwa N., Patel R., Ramachandran A.V. et al. Treatment avenues for type 2 diabetes and current perspectives on adipokines // *Curr. Diabetes Rev.* 2017. [Epub ahead of print]
12. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 24, N 5. P. 789–801.
13. Oh K.J., Lee D.S., Kim W.K., Han B.S. et al. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines // *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Dec 22. Vol. 18, N 1. pii: E8. doi: 10.3390/ijms18010008
14. Dedoussis G.V., Kapiri A., Samara A. et al. Visfatin: the link between inflammation and childhood obesity // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32, N 6. P. 71.
15. Dominguez H., Storgaard H., Rask-Madsen C. et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes // *J. Vasc. Res.* 2008. Vol. 42, N 6. P. 517–525.
16. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P. et al. Leptin resistance and obesity // *Obesity (Silver Spring)*. 2008. Vol. 14, N 5. P. 254S–258S.
17. Formoso G., Taraborrelli M., Guagnano M.T. et al. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 12. P. 52.
18. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 19, N 4. P. 547–566.
19. Kang E.S., Magkos F., Sienkiewicz E. et al. Circulating visfatin and visfatin are not affected by acute or chronic energy deficiency or leptin administration in humans // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 164, N 6. P. 911–917.
20. Katsareli E.A., Dedoussis G.V. Biomarkers in the field of obesity and its related comorbidities // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2014. Vol. 18, N 4. P. 385–401.
21. Landgraf K., Friebe D., Ullrich T. et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 4. P. E556–E564.
22. Matias I., Gatta-Cherifi B., Tabarin A. et al. Endocannabinoids measurement in human saliva as potential biomarker of obesity // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 7. P. 399.
23. Norata G.D., Ongari M., Garlaschelli K. et al. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 156, N 2. P. 279–284.
24. Ouwens D. M., Bekaert M., Lapauw B. et al. Chemerin as biomarker for insulin sensitivity in males without typical characteristics of metabolic syndrome // *Arch. Physiol. Biochem.* 2007. Vol. 118, N 3. P. 135–138.
25. Prats-Puig A., Bassols J., Bargallo E. et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. Vol. 19, N 9. P. 1905–1907.
26. Qu H., Deng H., Hu Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance // *Mediators Inflamm.* 2013. Article ID 360190.
27. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R. et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting // *Diabetes.* 2014. Vol. 53, N 7. P. 1671–1679.
28. Ramanjaneya M., Chen J., Brown J.E. et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity // *Endocrinology.* 2014. Vol. 15, N 7. P. 3169–3180.
29. Stanley T.L., Zanni M.V., Johnsen S. et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 1. P. E146–E150.
30. Taskesen D., Kirel B., Us T. Serum visfatin levels, adiposity and glucose metabolism in obese adolescents // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2012. Vol. 4, N 2. P. 76–81.
31. Танянский Д.А., Фирова Э.М. и др. Адипокины в патогенезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме // *Мед. академ. журн.* 2008. Т. 1, № 2. С. 78–80.
32. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Кондради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром // *Артериал. гипертензия.* 2014. Т. 20, № 5. С. 423–426.
33. Чучелина О.А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек // *Международ. мед. журн.* 2015. № 2. С. 25–27.

34. Сметнев С.А., Мешков А.Н. Адипокины и кардиометаболический синдром // Рационал. фармакотер. в кардиологии. 2015. Т. 11, № 5. С. 525–528.
35. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме – использование интегральных индексов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 1. С. 30–34.
36. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K. et al. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25, N 6. P. 971–976.
37. Allison M.A., Ix J.H., Morgan C. et al. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. Hum. Hypertens*. 2013. Vol. 27. P. 617–622.
38. Vadacca M. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus // *Intern. Emerg. Med*. 2013. Vol. 8. P. 705–712.
39. Xydakis A.M., Case C.C., Jones P.H. et al. Adiponectin and metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss after the rough caloric restriction // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 89, N 6. P. 2697–2703.
40. Mantovani R.M., Rocha N.P., Magalhães D.M., Barbosa I.G., Silva A.C. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents // *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2016. P. 236–238.
41. Pala L., Monami M., Ciani S. et al. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study // *J. Nutr. Metab*. 2012. Article ID 253428.
42. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis // *Metab. Clin. Exp*. 2014. Vol. 63, N 9. P. 1157–1166.
43. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Жукова Н.В. Влияние высокожирового рациона на состав жирных кислот липидов плазмы и эритроцитов крови крыс // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 4. С. 19–24.

References

1. Dedov I.I. Obesity and disorders of lipid metabolism: Monography. Moscow: MIA, 2011: 53–57. (in Russian)
2. Flegal K.M., Ogden C.L., Yanovski J.A., et al. High adiposity and high body mass index-for-age in us children and adolescents overall and by race-ethnic group. *Am J Clin Nutr*. 2011; 91 (4): 1020–6.
3. Witberg G., Ayers C.R., Turer A.T., Lev E., et al. Relation of adiponectin to all-cause mortality, cardiovascular mortality, and major adverse cardiovascular events (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2016; 117 (4): 574–9.
4. Zaidi S.I., Shirwany T.A. Relationship of serum resistin with insulin resistance and obesity. *J Ayub Med Coll Abbottabad (Pakistan)*. 2015; 27 (3): 54–8.
5. Choi K.M. The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016; 31 (1): 151–4.
6. Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and sub-clinical chronic inflammation in non-diabetic adults. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6 (1): 49.
7. Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides. *Dan Med J*. 2015; 62 (11): 91–7.
8. Bluher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 21 (1): 38–43.
9. Pleten A.P., Mikheev R.K. Biochemical markers in pathogenesis of obesity (review). In: Abstracts of the International Science Practical Conference. Kazan': Aeterna, 2015: 45–7. (in Russian)
10. Fasshauer M., Вльер M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36 (7): 461–70.
11. Pramanik S., Rathwa N., Patel R., Ramachandran A.V., et al. Treatment avenues for type 2 diabetes and current perspectives on adipokines. *Curr Diabetes Rev*. 2017. [Epub ahead of print]
12. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2008; 24 (5): 789–801.
13. Oh K.J., Lee D.S., Kim W.K., Han B.S., et al. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci*. 2016; 18 (1). pii: E8. doi: 10.3390/ijms18010008.
14. Dedoussis G.V., Kapiri A., Samara A., et al. Visfatin: the link between inflammation and childhood obesity. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6) 71.
15. Dominguez H., Storgaard H., Rask-Madsen C., et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res*. 2008; 42 (6): 517–25.
16. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P., et al. Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 14 (S5): 254S–8S.
17. Formoso G., Taraborrelli M., Guagnano M.T., et al. Magnetic resonance imaging determined visceral fat reduction associates with enhanced IL-10 plasma levels in calorie restricted obese subjects. *PLoS One*. 2012; 7 (12): 52.
18. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19 (4): 547–66.
19. Kang E.S., Magkos F., Sienkiewicz E., et al. Circulating visfatin and adiponectin are not affected by acute or chronic energy deficiency or leptin administration in humans. *Eur J Endocrinol*. 2005; 164 (6): 911–7.
20. Katsareli E.A., Dedoussis G.V. Biomarkers in the field of obesity and its related comorbidities. *Expert Opin Ther Targets*. 2014; 18 (4): 385–401.
21. Landgraf K., Friebe D., Ullrich T., et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (4): E556–64.
22. Matias I., Gatta-Cherifi B., Tabarin A., et al. Endocannabinoids measurement in human saliva as potential biomarker of obesity. *PLoS One*. 2012; 7 (7): 399.
23. Norata G.D., Ongari M., Garlaschelli K., et al. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156 (2): 279–84.
24. Ouwens D. M., Bekaert M., Lapauw B., et al. Chemerin as biomarker for insulin sensitivity in males without typical characteristics of metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem*. 2007; 118 (3): 135–8.
25. Prats-Puig A., Bassols J., Bargallo E., et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19 (9): 1905–7.
26. Qu H., Deng H., Hu Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance. *Mediators Inflamm*. 2013: 360190.
27. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R., et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2014; 53 (7): 1671–9.
28. Ramanjaneya M., Chen J., Brown J.E., et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*. 2014; 15 (7): 3169–80.
29. Stanley T.L., Zanni M.V., Johnsen S., et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (1): E146–50.
30. Taskesen D., Kirel B., Us T. Serum visfatin levels, adiposity and glucose metabolism in obese adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012; 4 (2): 76–81.
31. Tanyanski D.A., Firova E.M., et al. Adipokines in pathogenesis of atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome. *Medicinskiy akademicheskiy zhurnal [Medical Academic Journal]*. 2008; 1 (2): 78–80. (in Russian)

32. Boyarinova M.A., Rotar O.P., Kondradi A.O. Adipokines and cardio-metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2014; 20 (5): 423–6. (in Russian)
33. Chuchelina O.A. Adipokines of fat tissue and their role in progressing of renal pathology. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal [International Medical Journal]*. 2015; (2): 25–7. (in Russian)
34. Smatnev S.A., Meshkov A.N. Adipokines and cardiometabolic syndrome. *Racional'najya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2015; 11 (5): 525–8. (in Russian)
35. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuzmina A.A. Association of apleine-12, adiponectine, leptine and resistine in allergical bronchial asthma using of integral indexes. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunopathology, Allergology, Infectology]*. 2015; (1): 30–4. (in Russian)
36. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K., et al. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002; 25 (6): 971–6.
37. Allison M.A., Ix J.H., Morgan C., et al. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Hum Hypertens*. 2013; 27: 617–22.
38. Vadacca M. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Intern Emerg Med*. 2013; 8: 705–12.
39. Xydakis A.M., Case C.C., Jones P.H., et al. Adiponectin and metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight lose the rough caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 89 (6): 2697–703.
40. Mantovani R.M., Rocha N.P., Magalhães D.M., Barbosa I.G., et al. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *J Pediatr. (Rio J.)*. 2016: 236–8.
41. Pala L., Monami M., Ciani S. et al. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study. *J Nutr Metab*. 2012: 253428.
42. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis. *Metab Clin Exp*. 2014; 63 (9): 1157–66.
43. Novgorodtseva T.P., Karaman Y.K., Zhukova N.V. The influence of high-lipid nutritio on relationship of blood plasma lipids and erythrocytes from rat blood. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; 80 (4): 19–24. (in Russian)

Для корреспонденции

Балакина Анастасия Станиславовна – младший научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-65
 E-mail: balakina.a.s@yandex.ru

Балакина А.С., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И., Кравченко Л.В., Тутельян В.А.

Влияние куркумина и кверцетина на показатели защитного потенциала крыс при их раздельном и совместном действии

The influence of separate and combined supplementation with curcumin and quercetin on the protective capacity in rats

Balakina A.S., Aksenov I.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Avrenyeva L.I., Kravchenko L.V., Tutelyan V.A.

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

Целью работы являлось изучение влияния куркумина (КУР) и кверцетина (КВ) при их раздельном и совместном включении в рацион крыс на активность и экспрессию генов прототипичных Nrf2/ARE- и AhR/XRE-регулируемых ферментов. Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 230–235 г, которые в течение 14 дней получали стандартный полусинтетический рацион с раздельным и совместным включением КУР и КВ в дозе 200 мг на 1 кг массы тела каждого. В печени крыс определяли экспрессию генов и активность Nrf2/ARE-регулируемых ферментов – гемоксигеназы-1 (ГО-1), NAD(P)H-хинон-оксидоредуктазы (ХР), AhR/XRE-регулируемых CYP1A1, CYP1A2 и уровень матричной рибонуклеиновой кислоты транскрипционных факторов Nrf2 и AhR. В печени изучали также экспрессию гена CYP3A1 и активность CYP3A, активность UDP-глюкуронозилтрансферазы и глутатионтрансферазы. Наряду с этим в плазме крови и печени определяли общую антиоксидантную активность (АОА), уровень малонового диальдегида и гидроперекисей липидов. В печени изучали содержание восстановленного и окисленного глутатиона, общую и неседиментируемую активность лизосомальных ферментов. КВ, особенно в сочетании с КУР, повышал АОА плазмы крови и снижал содержание в ней гидроперекисей липидов. КУР и КВ не влияли на активность ХР, но при совместном поступлении вызывали возрастание активности ГО-1, не влияя существенно на экспрессию гена фермента (Hthox1) и гена Nrf2. КУР и в меньшей степени КВ оказывали сильное индуцирующее действие на активность CYP1A1, CYP1A2 и CYP3A, но только активация CYP1A1 сопровождалась индукцией гена CYP1A1. Индуцирующее влияние КУР и КВ на активность цитохромов значительно усиливалось при их совместном действии. Мембраностабилизирующее действие

Для цитирования: Балакина А.С., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авреньева Л.И., Кравченко Л.В. и др. Влияние куркумина и кверцетина на показатели защитного потенциала крыс при их раздельном и совместном действии // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86. № 2. С. 14–22.

Статья поступила в редакцию 01.12.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Balakina A.S., Aksenov I.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Avrenyeva L.I., Kravchenko L.V., et al. The influence of separate and combined supplementation with curcumin and quercetin on the protective capacity in rats. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (2): 14–22. (in Russian)

Received 01.12.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

КУР и КВ также было сильнее выражено при их совместном включении в рацион. Таким образом, можно заключить, что КУР и КВ, особенно в комбинации, способствуют повышению защитно-адаптационного потенциала организма.

Ключевые слова: куркумин, кверцетин, Nrf2/ARE, AhR/XRE, ферменты метаболизма ксенобиотиков, ферменты антиоксидантной защиты

The purpose of the study was to determine the effects of curcumin (CUR) and quercetin (QUER) on the expression of genes and activity of prototypical Nrf2/ARE- and AhR/XRE-regulated enzymes. Investigation was carried out on male Wistar rats with initial body weight (230–235 g b.w.) that received for 14 days CUR (200 mg/kg b.w.) and QUER (200 mg/kg b.w.) separately or in combination within the standard semi-synthetic diet. The expression of genes and activity of Nrf2/ARE – regulated enzymes – heme oxygenase-1(HO-1), NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), AhR/XRE-regulated CYP1A1, CYP1A2 enzymes and the mRNA level of transcription factors Nrf2 and AhR were determined in rats liver. Also the expression of gene CYP3A1 and activity of CYP3A, UDP-glucuronosyltransferase, glutathione transferase were studied in rats liver. Along with this the total antioxidant activity (AOA), malondialdehyde and lipid hydroperoxides levels were determined in blood plasma and liver. The reduced and oxidized glutathione level, total and unsedimentable activity of lysosomal enzymes were investigated in rats' liver. QUER, especially in combination with CUR, increased the AOA of blood plasma and reduced the content of lipid hydroperoxides in it. CUR and QUER did not affect NQO1 activity, but the combined action caused an increase in the HO-1 activity without affecting the expression of the corresponding gene (Hmox1) and Nrf2 gene. CUR and, to a lesser extent QUER, had a strong inducing effect on CYP1A1, CYP1A2, CYP3A activity, but only the CYP1A1 activation was accompanied by the induction of CYP1A1 gene. The inducing effect of CUR and QUER on the activity of CYP450 enzymes greatly enhanced by their combined action. Membrane stabilizing action of CUR and QUER was also strongly expressed under its combined intake. Thus, we can conclude that CUR and QUER, especially in combination, contribute to the protective and adaptive capacity.

Keywords: curcumin, quercetin, Nrf2/ARE, AhR/XRE, xenobiotic metabolizing enzymes, antioxidant enzymes

В настоящее время полагают, что основная физиологическая функция биологически активных веществ пищи полифенольной природы заключается в сохранении здоровья и снижении риска заболеваний, главным патогенетическим звеном которых является окислительный стресс. К основным механизмам, обеспечивающим защитные эффекты полифенолов, наряду с их высокой антирадикальной активностью, относят их способность взаимодействовать с двумя сигнальными системами клетки – Nrf2/ARE и AhR/XRE [1–3]. Транскрипционный фактор Nrf2 регулирует экспрессию ARE- (антиоксидант-респонсивный элемент) содержащих генов, к которым относятся гены большинства антиоксидантных ферментов и гены многих ферментов II фазы метаболизма ксенобиотиков, имеющих важное значение для антиоксидантной защиты клетки – NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы (ХР), гемоксигеназы-1 (ГО-1), глутатионтрансфераз (ГТ), UDP-глюкуронозилтрансфераз (UDP-ГТ). Фактор AhR инициирует экспрессию генов, содержащих XRE (ксенобиотик-респонсивный элемент), в первую очередь генов цитохромов P450 (СYP) семейства 1 – CYP1A1, 1A2, 1B1, а также генов ключевых ферментов II фазы метаболизма ксенобиотиков – ГТ и UDP-ГТ и генов ХР (NQO1) и ГО-1 (Hmox1).

Куркумин (КУР) – диферулоилметан, выделен из корней куркумы как ее основной биологически активный компонент. Куркума с незапамятных времен используется во многих странах Юго-Восточной Азии не только как традиционная приправа к пище, но и как лекарственное средство при лечении различных заболеваний и патологических состояний. Установление структуры и интенсивное изучение свойств КУР показали, что он обладает антиоксидантной, противовоспалительной и антиканцерогенной активностью [4, 5]. Антирадикальная активность КУР в отношении $O_2^{\cdot-}$, HO^{\cdot} , ROO^{\cdot} и NO^{\cdot} сравнима с активностью кверцетина (КВ), который является одним из наиболее распространенных флавоноидов в растительном мире и основной составляющей суточного потребления флавоноидов человеком [6]. В условиях окислительного стресса оба полифенола проявляли способность активировать антиоксидантные ферменты и ферменты II фазы метаболизма ксенобиотиков [5, 7–9]. В исследованиях *in vitro* получены доказательства связи индуцирующего действия КУР и КВ на активность ферментов с их влиянием на сигнальную систему Nrf2/ARE [7, 10, 11].

В последнее время опубликованы результаты изучения комбинированного действия КУР и КВ, свидетельствующие о том, что их совместное потребление может

влиять на их фармакокинетику и усиливать их биологическую активность. Так, синергизм антиоксидантных и противовоспалительных эффектов КУР и КВ наблюдали у крыс с индуцированным каррагинаном воспалением [12]. У мышей КУР и КВ как по отдельности, так и вместе уменьшали проявления окислительного стресса, сопровождающего токсическое действие бензапирена, причем антиоксидантная эффективность была более выражена у животных, получавших оба полифенола [9]. В экспериментах на крысах показано, что в сочетании с КВ антидиабетический потенциал КУР резко возрастал [13]. Усиление защитных эффектов КУР и КВ при их совместном поступлении наблюдали и в исследованиях *in vitro* на клетках карциномы желудка человека MGC-803 [14]. В то же время данные о молекулярных механизмах их комбинированного действия практически отсутствуют.

Следует отметить, что биологическая активность КУР и КВ может быть тесно связана с их способностью взаимодействовать с биологическими мембранами [15]. В исследованиях с использованием искусственных мембран и некоторых линий клеток показано, что КВ и КУР уменьшают текучесть мембран, усиливают их стабильность и защищают от окислительного стресса не только за счет антирадикального действия, но и препятствуя проникновению и взаимодействию оксидантов с липидным бислоем. Изменение физических свойств мембран вследствие их взаимодействия с полифенолами может сопровождаться изменением многих функций мембран, в том числе активности связанных с ними ферментов.

Цель данной работы – изучение влияния КУР и КВ при их раздельном и совместном включении в рацион крыс на активность и экспрессию генов прототипичных Nrf2/ARE- и AhR/XRE-регулируемых ферментов. В качестве показателя влияния КУР и КВ на стабильность мембран определяли неседиментируемую активность ферментов лизосом печени и резистентность микросом печени *ex vivo* к индуцированному перекисному окислению липидов (ПОЛ).

Таблица 1. Последовательности праймеров

Ген	Нуклеотидная последовательность праймеров
<i>Actb</i>	F CGTTGACATCCGTAAGACCTC R TAGGAGCCAGGGCAGTAATCT
<i>Nrf2</i>	F GACCTAAAGCACAGCCAACACAT R CTC AATCGGCTTGAATGTTTGTC
<i>NQO1</i>	F GTGAGAAGAGCCCTGATTGT R CCTGTGATGTCGTTTCTGGA
<i>Hmox1</i>	F ACCCCACCAAGTTC AAACAG R GAGCAGGAAGGCGGTCTTAG
<i>CYP1A1</i>	F CCAAACGAGTTC CGGCCT R TGCCCAAACCAAAGAGAATGA
<i>AhR</i>	F TCACTGCGCAGAATCCACATCC R TCGCGTCCTTCTTCATCCTTAGC
<i>CYP1A2</i>	F CTGCAGAAAACAGTCCAGGA R GAGGGATGAGACCACCGTTG
<i>CYP3A1</i>	F CTGCTTTCAGTCTCACACT R CACTCGATGCTTCTGCAC

Материал и методы

Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 230–235 г. Крысы были разделены на 4 группы по 8 животных в каждой и содержались по 2–3 особи в клетке («Techniplast», Италия). В работе придерживались нормативов содержания лабораторных животных в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.).

Крысы 1-й (контрольной) группы в течение 14 дней получали стандартный полусинтетический рацион, 2-й группы – тот же рацион с включением КУР (АО «ЭКО РЕСУРС», Россия) в дозе 200 мг на 1 кг массы тела, 3-й группы – рацион с включением КВ («Sigma-Aldrich», США) в той же дозе, 4-й опытной группы – рацион, содержащий КУР и КВ в дозе 200 мг на 1 кг массы тела каждого. Животные получали питьевую воду без ограничений и корм ежедневно в одно и то же время в режиме свободного доступа из расчета 15 г сухого корма на крысу. Контроль за поедаемостью корма и состоянием животных проводили ежедневно, контроль массы тела – через день.

В гомогенатах печени и плазме крови определяли содержание малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей липидов, восстановленного и окисленного глутатиона и общую антиоксидантную активность (АОА), в микросомальной и цитозольной фракциях, выделенных из печени, определяли, соответственно, активность ГО-1 и ХР, как указано в [16]. В микросомах печени определяли активность ферментов I фазы метаболизма ксенобиотиков – этоксирезорифиндеалкилазную (ЭРОД) активность CYP1A1, метоксирезорифиндеалкилазную (МРОД) активность CYP1A2 и 6β-тестостеронгидроксилазную (6β-ТГ) активность CYP3A [17]. Кроме того, определяли активность ключевых ферментов II фазы: в микросомах – UDP-ГТ с п-нитрофенилом в качестве субстрата, в цитозоле – общую активность ГТ с субстратом 1-хлор-2,4-динитробензолом [17].

Стабильность лизосомальных мембран оценивали по изменению неседиментируемой активности лизосомальных ферментов – арилсульфатаз, β-глюкуронидазы и β-галактозидазы. Общую активность ферментов лизосом определяли в гомогенатах печени, неседиментируемую – во фракции цитозоля печени и выражали в процентах от общей [18]. Для изучения влияния КУР и КВ *ex vivo* на резистентность микросом к индуцированному NADPH-Fe²⁺ ПОЛ использовали микросомы, выделенные из печени животных 1–4-й групп. Окислительную модификацию липидов оценивали по накоплению ТБК-реактивных продуктов ПОЛ (МДА).

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ) в режиме реального времени проводили, как описано [19]. Последовательность праймеров представлена в табл. 1.

Таблица 2. Антиоксидантная активность и маркеры окислительного стресса у крыс, получавших куркумин (КУР) и кверцетин (КВ)

Показатель	Группа животных, рацион			
	1-я (контрольная)	2-я, +КУР	3-я, +КВ	4-я, +КУР+КВ
<i>Плазма крови</i>				
АОА, мМ Fe ²⁺ -экв.	0,39±0,01 ^a	0,41±0,02 ^a	0,66±0,02 ^b	0,74±0,01 ^c
МДА, нмоль/мл	4,26±0,39	3,63±0,30	3,43±0,11	3,44±0,17
Гидроперекиси липидов, нмоль/мл	7,52±0,89 ^a	4,91±1,33 ^{ab}	6,08±1,69 ^a	2,14±0,16 ^b
<i>Печень</i>				
АОА, мМ Fe ²⁺ -экв.	11,4±0,3 ^a	11,7±0,6 ^{ab}	12,5±0,3 ^b	12,1±0,4 ^{ab}
МДА, нмоль/г ткани	77,1±5,1 ^a	76,3±2,8 ^a	83,1±6,3 ^a	60,4±3,4 ^b
Гидроперекиси липидов, нмоль на 1 г ткани	491±6	477±9	477±4	455±16
Глутатион восстановленный (GSH), мкмоль на 1 г ткани	5,33±0,27	5,27±0,19	5,37±0,22	5,48±0,24
Глутатион окисленный (GSSG), мкмоль на 1 г ткани	0,43±0,02	0,40±0,01	0,41±0,02	0,40±0,01
GSH/GSSG	12,7±1,0	13,1±0,6	13,3±0,9	13,9±0,7

Примечание. Здесь и в табл. 3–7 различия между значениями, обозначенными разными буквами (a, b, c), статистически значимы ($p \leq 0,05$). Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

Таблица 3. Активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы в печени крыс, получавших куркумин (КУР) и кверцетин (КВ)

Показатель	Группа животных, рацион			
	1-я (контрольная)	2-я, +КУР	3-я, +КВ	4-я, +КУР+КВ
ГО-1, мкмоль/мин×мг белка	9,35±0,37 ^a	9,20±0,64 ^a	10,28±0,41 ^a	12,47±0,47 ^b
ХР, мкмоль/мин×мг белка	0,30±0,05	0,31±0,03	0,41±0,05	0,28±0,05

Уровни экспрессии изучаемых генов нормализовали относительно уровня экспрессии гена сравнения β -актина (*Actb*) и рассчитывали по значению порогового цикла (C_t – cycle threshold) с использованием программы «Relative expression software tool» (REST) v.2.0.13 (Qiagen, Германия). Данные представляли в виде средних значений ($n=6$), амплификацию для каждого значения проводили в 3 повторах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics Ver. 20 («SPSS Inc.», США). Данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m): $M \pm m$. Для выявления статистически значимых ($p \leq 0,05$) различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием в качестве апостериорного критерия LSD-теста.

Результаты и обсуждение

Включение в рацион КУР и КВ как по отдельности, так и вместе не оказывало никакого влияния на общее состояние, массу тела и относительную массу печени животных. Для оценки возможного прооксидантного действия использованных доз КУР и КВ в плазме крови и в печени определяли АОА и уровень некоторых маркеров окислительного стресса. Как видно из данных, представленных в табл. 2, введение КУР (2-я группа) не оказывало существенного влияния на АОА плазмы крови и содержание в ней МДА, но приводило к снижению (на 35%, $p > 0,05$) уровня гид-

роперекисей липидов. При этом не выявлено влияния КУР на такие показатели в печени, как АОА, уровни МДА и гидроперекисей липидов, на содержание восстановленного и окисленного глутатиона и их соотношение.

В отличие от КУР, в плазме крови крыс, получавших КВ (3-я группа), АОА возрастала на 70% относительно контроля (1-я группа) при одновременном уменьшении содержания гидроперекисей липидов и МДА на 19–20% ($p > 0,05$). Введение в рацион животных КВ вызывало небольшое (на 13%, $p < 0,05$) увеличение АОА печени и не оказывало влияние на остальные изученные показатели.

При совместном действии КУР и КВ (4-я группа) АОА плазмы крови превышала уровень контроля на 90% и была статистически значимо выше, чем АОА у животных, получавших только КУР или только КВ. Содержание гидроперекисей липидов в плазме крови крыс 4-й группы было резко снижено (до 30% от уровня контроля) и составляло 46 и 38% от уровня у крыс 2-й и 3-й групп соответственно. Совместное действие КУР и КВ в отличие от их действия по отдельности приводило к умеренному снижению в печени крыс содержания МДА (на 22%, $p < 0,05$), но не вызывало существенных изменений остальных изученных показателей.

Как свидетельствуют результаты изучения активности ГО-1 и ХР (табл. 3), включение в рацион КУР (2-я группа) не влияло существенно на активность обоих ферментов. У крыс, получавших рацион с КВ, активность ГО-1 и ХР превышала контрольный уровень на 10 и 37% соответственно ($p > 0,05$). При совместном введении КУР и КВ активность ГО-1 возрастала на 30% ($p < 0,05$)

по сравнению с контролем и была выше активности у крыс 2-й группы (на 36%) и 3-й группы (на 21%). В то же время активность ХР у крыс 4-й группы не отличалась от контрольного уровня и от уровня активности у крыс 2-й группы, а отличие от активности в 3-й группе (снижение на 32%) не было статистически значимым. По данным ПЦР (рис. 1), КУР и КВ как по отдельности, так и вместе не оказывали значительного влияния на экспрессию генов *Hmox1*, *NQO1* и *Nrf2*.

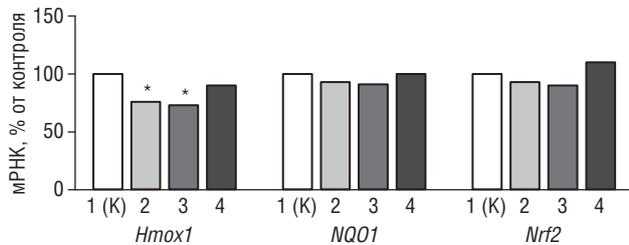


Рис. 1. Относительный уровень матричной рибонуклеиновой кислоты *Hmox1*, матричной рибонуклеиновой кислоты *NQO1*, матричной рибонуклеиновой кислоты *Nrf2* в печени крыс, получавших куркумин и кверцетин

Здесь и на рис. 2 и 3: * – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$) от показателя 1-й (контрольной) группы (K); Δ – 2-й группы; δ – 3-й группы.

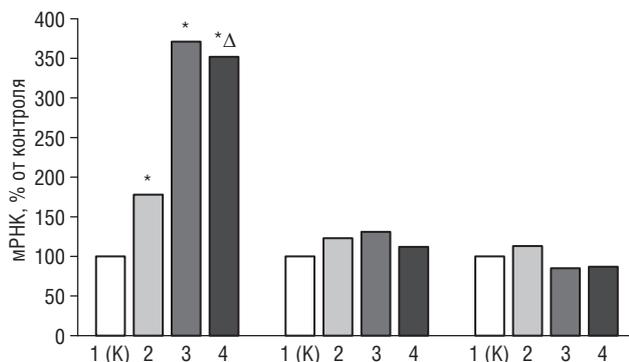


Рис. 2. Относительный уровень матричной рибонуклеиновой кислоты *CYP1A1*, матричной рибонуклеиновой кислоты *CYP1A2*, матричной рибонуклеиновой кислоты *AhR* в печени крыс, получавших куркумин и кверцетин

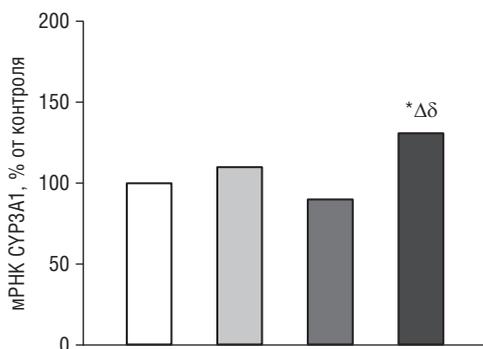


Рис. 3. Относительный уровень матричной рибонуклеиновой кислоты *CYP3A1* в печени крыс, получавших куркумин и кверцетин

Данные, представленные в табл. 4, свидетельствуют о том, что КУР обладает значительным индуцирующим действием на активность изученных изоформ цитохрома P450. Так, активность ЭРОД превышала уровень контроля на 77% ($p < 0,05$), активность МРОД – на 62% ($p < 0,05$), активность 6β-ТГ – на 47% ($p < 0,05$). В меньшей степени были выражены изменения, вызванные КВ, – активность ЭРОД возрастала на 27%, МРОД – на 49% и 6β-ТГ – на 18% (во всех случаях $p < 0,05$). Комбинированное действие КУР и КВ (4-я группа) характеризовалось значительным усилением их индуцирующего действия. Так, активность ЭРОД возрастала на 135% относительно контроля и значительно превышала активность фермента у крыс 2-й и 3-й групп. Активность МРОД превышала уровень контроля на 140% и статистически значимо превышала активность у крыс 2-й и 3-й групп. Активность 6β-ТГ у животных 4-й группы достигала 162% от контроля и также превышала активность у крыс 2-й и 3-й групп.

По данным ПЦР (рис. 2 и 3), КУР и КВ значительно индуцировали экспрессию гена *CYP1A1* – в 1,8; 3,7 и 3,5 раза в печени крыс соответственно 2, 3 и 4-й групп. Несмотря на значительные изменения активности МРОД и 6β-ТГ, при введении КУР и КВ по отдельности или вместе экспрессия генов этих цитохромов P450 не различалась существенно между группами. Не обнаружено влияния КУР и КВ на уровень мРНК транскрипционного фактора *AhR*.

Что касается ключевых ферментов II фазы метаболизма ксенобиотиков – UDP-ГТ и ГТ, их активность согласно данным, представленным в табл. 4, проявляла значительно меньшую чувствительность к действию КУР и КВ. Так, активность UDP-ГТ при введении КУР и КВ возрастала на 35% ($p < 0,05$) у крыс 2-й группы, на 23% ($p > 0,05$) – у крыс 3-й группы и на 40% ($p < 0,05$) – у крыс 4-й группы. Не обнаружено существенной разницы в общей активности ГТ между группами.

Следует отметить, что включение в рацион КУР и в большей степени КВ оказывало стабилизирующее действие на мембраны лизосом, что проявлялось в снижении неседиментируемой активности ферментов лизосом (табл. 5). Этот эффект КУР и КВ усиливался при их комбинированном действии. Так, неседиментируемая активность арилсульфатаз снижалась у крыс 2, 3 и 4-й групп соответственно на 10 ($p > 0,05$), 28 ($p < 0,05$) и 67% ($p < 0,05$); активность β-галактозидазы – на 25, 38 и 54% ($p < 0,05$); активность β-глюкуронидазы – на 32, 28 и 62% ($p < 0,05$).

Результаты изучения влияния введения в рацион КУР и КВ *ex vivo* на NADPH-Fe²⁺-индуцированное ПОЛ микросом, выделенных из печени экспериментальных животных, также подтверждают мембранопротекторное действие КУР и КВ, которое усиливалось при их совместном действии (табл. 6). Образование МДА в результате индукции ПОЛ снижалось в микросомах печени крыс 2, 3 и 4-й групп соответственно на 22, 24 ($p \leq 0,05$) и 33% ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Активность ферментов метаболизма ксенобиотиков в печени крыс, получавших куркумин (КУР) и кверцетин (КВ)

Показатель	Группа животных, рацион			
	1-я (контрольная)	2-я, +КУР	3-я, +КВ	4-я, +КУР+КВ
ЭРОД (СУР1А1), пмоль/мин×мг белка	2,75±0,36 ^a	4,87±0,66 ^{bc}	3,48±0,36 ^{ab}	6,45±0,75 ^c
МРОД (СУР1А2), пмоль/мин×мг белка	29,2±2,6 ^a	47,2±6,5 ^b	43,5±6,6 ^{ab}	70,2±3,2 ^c
6β-ТГ (СУР3А), нмоль/мин×мг белка	0,34±0,04 ^a	0,50±0,05 ^b	0,40±0,06 ^{ab}	0,55±0,07 ^b
UDP-ГТ, нмоль/мин×мг белка	9,4±0,8 ^a	12,7±0,6 ^b	11,6±1,3 ^{ab}	13,2±1,0 ^b
ГТ, мкмоль/мин×мг белка	0,75±0,03	0,81±0,04	0,86±0,04	0,80±0,003

Таблица 5. Неседиментируемая активность лизосомальных ферментов в печени крыс, получавших куркумин (КУР) и кверцетин (КВ) в составе рациона, % от общей активности

Показатель	Группа животных, рацион			
	1-я (контрольная)	2-я, +КУР	3-я, +КВ	4-я, +КУР+КВ
Арилсульфатазы А и В	7,92±0,62 ^a	7,08±0,57 ^a	5,68±0,25 ^b	5,29±0,29 ^b
β-Галактозидаза	10,20±0,50 ^a	7,60±0,79 ^b	6,25±0,80 ^{bc}	5,50±0,50 ^c
β-Глюкуронидаза	6,64±0,17 ^a	4,49±0,38 ^b	4,77±0,15 ^b	4,11±0,37 ^b

Таким образом, полученные результаты показали, что при включении в рацион крыс даже в больших количествах КУР и КВ не проявляли прооксидантные свойства. При этом в использованной дозе КВ приводил к значительному возрастанию АОА плазмы крови и уменьшению в ней количества гидроперекисей липидов, что, вероятнее всего, связано с возрастанием в крови уровня метаболитов КВ, обладающих высокой антиоксидантной активностью [20, 21]. Важно отметить, что антиоксидантные эффекты КВ и КУР усиливались при их совместном действии. Эти результаты хорошо согласуются с данными литературы об усилении и синергизме антиоксидантной и противовоспалительной активности КУР и КВ при воспалении, инициированном каррагинаном у крыс, и при окислительном стрессе, индуцированном бензапиреном у мышей [9, 12]. Усиление защитного действия КУР и КВ при их совместном введении наблюдали и в исследованиях *in vitro* [14].

Как уже отмечалось, защитные эффекты полифенолов в значительной степени связывают с их способностью активировать систему Nrf2/ARE, играющую центральную роль в адаптивных ответах клетки на окислительный стресс и цитотоксические воздействия. Изучение активности и экспрессии генов Nrf2-регулируемых ферментов показало, что только при комбинированном действии КУР и КВ умеренно возрастала активность ГО-1. В ряде исследований было показано, что в условиях окислительного стресса антиоксидантное и противовоспалительное действие КУР и КВ связано непосредственно с их способностью индуцировать активность ГО-1 [12, 22, 23]. Многие авторы отмечают, что активность ГО-1 является одним из самых чувствительных индикаторов клеточного повреждения и индукция ее приводит к усилению защитных функций клетки, тем самым определяя степень способности последней к выживанию [2, 3].

Результаты изучения молекулярных механизмов индуцирующего действия КУР и КВ на активность ГО-1,

Таблица 6. Влияние куркумина (КУР) и кверцетина (КВ) *ex vivo* на NADPH-Fe²⁺-индуцированное перекисное окисление липидов микросом

Группа животных, рацион	МДА, нмоль/мг белка за 10 мин
1-я (контрольная)	11,5±1,1 ^a
2-я, +КУР	9,0±1,0 ^a
3-я, +КВ	8,7±0,8 ^b
4-я, +КУР+КВ	7,7±0,7 ^b

полученные в исследованиях *in vitro*, свидетельствуют о том, что оно опосредовано главным образом их активизирующим влиянием на транскрипционный фактор Nrf2 [24, 25]. В отличие от данных, полученных в исследованиях *in vitro*, наши исследования, проведенные на здоровых интактных крысах, не выявили существенного влияния КУР и КВ как по отдельности, так и совместно на экспрессию мРНК *Hmox1* и мРНК *Nrf2*.

Отдельного внимания заслуживают полученные в настоящей работе данные о выраженном индуцирующем влиянии КУР и в меньшей степени КВ на активность цитохромов P450 подсемейств 1А и 3А. Основные функции СУР1А, отличающихся широкой субстратной специфичностью и экспрессией во многих органах и тканях, – биотрансформация и детоксикация ксенобиотиков и метаболизм небольшого числа лекарственных средств (ЛС). Индуцибельность СУР1А является их важнейшим свойством, которое в значительной степени определяет способность организма к адаптации при воздействии чужеродных соединений. Главный механизм индукции СУР1А – транскрипционный, связанный с лиганд-зависимой активацией рецептора Ah (AhR), хотя для СУР1А2 характерны и посттранскрипционные механизмы (например, стабилизация мРНК и ферментного белка) [26, 27].

В наших исследованиях введение в рацион КУР и КВ существенно индуцировало ЭРОД-активность СУР1А1

и МРОД-активность CYP1A2, и эта индукция значительно усиливалась при совместном включении КУР и КВ. Многократное увеличение при этом экспрессии гена *CYP1A1* свидетельствует о транскрипционном механизме индуцирующего действия КУР и КВ на активность CYP1A1. Активация МРОД не сопровождалась значительными изменениями экспрессии гена *CYP1A2*, что, возможно, указывает на посттранскрипционный механизм активирующего влияния КУР и КВ на CYP1A2. Наши данные хорошо согласуются с результатами, полученными в исследованиях *in vitro*. Так, в культуре клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 КУР и КВ активировали фактор AhR, индуцировали экспрессию мРНК *CYP1A1* и активность ЭРОД. Также в исследованиях *in vitro* получены доказательства наличия у КВ и КУР свойств лигандов AhR [28–30].

В суперсемействе CYP450 особое положение занимает подсемейство CYP3A, на долю которого приходится 30–40% от всех изоформ цитохрома P450 в печени и 80% – в кишечнике. Установлено, что CYP3A участвуют в метаболизме 50–60% ЛС и, таким образом, являются одним из факторов, определяющих действие ЛС, лекарственные взаимодействия и взаимодействия ЛС и пищевых веществ [31].

Так же как активность ЭРОД и МРОД активность 6 β -ТГ (CYP3A) возрастала почти в 1,5 раза в печени крыс, получавших КУР, и еще в большей степени у крыс, по-

лучавших КУР совместно с КВ. Индуцирующее влияние КУР и КВ на активность CYP3A показано в исследованиях как *in vivo*, так и *in vitro* [32, 33]. По данным [34], КУР индуцирует активность CYP3A на транскрипционном уровне, активируя фактор PXR, занимающий ключевое место в сигнальной системе регуляции CYP3A. В наших исследованиях не обнаружено значительного влияния КУР и КВ на экспрессию гена *CYP3A*, за исключением небольшого увеличения уровня мРНК *CYP3A* у крыс при совместном включении в рацион полифенолов.

И наконец, получены данные, подтверждающие мембраностабилизирующие свойства КУР и КВ, усиливающиеся при их совместном действии. Стабилизирующее действие КВ и КУР на мембраны лизосом показано в наших предыдущих исследованиях и в единичных сообщениях других авторов [35–37].

Таким образом, можно заключить, что большие, но безопасные дозы КУР и КВ в составе рациона крыс в существенной степени индуцируют активность ключевых ферментов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков и проявляют мембранопротекторные свойства, способствуя повышению защитно-адаптационного потенциала организма. Настоящая работа – одна из первых, показавших возможность усиления индуцирующего влияния КУР и КВ на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и потенцирования их антиоксидантных и мембранных эффектов при совместном воздействии.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Балакина Анастасия Станиславовна – младший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания
E-mail: balakina.a.s@yandex.ru

Аксенов Илья Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания
E-mail: aksenov@ion.ru

Трусов Никита Вячеславович – научный сотрудник лаборатории энзимологии питания
E-mail: nikkitosu@yandex.ru

Гусева Галина Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории энзимологии питания
E-mail: mailbox@ion.ru

Авреньева Людмила Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания
E-mail: avrenyeva@ion.ru

Кравченко Лидия Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории энзимологии питания
E-mail: kravchenko@ion.ru

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель
E-mail: tutelyan@ion.ru

Литература

1. Kohle C., Bock K.W. Coordinate regulation of Phase I and II xenobiotic metabolisms by the Ah receptor and Nrf2 // *Biochem. Pharmacol.* 2007. Vol. 73, N 12. P. 1853–1862.
2. Турпаев К.Т. Сигнальная система Keap1-Nrf2. Механизм регуляции и значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений // *Биохимия.* 2013. Т. 78, № 2. С. 147–166.
3. Furfaro A.L., Traverso N., Domenicotti C. et al. The Nrf2/HO axis in cancer cell growth and chemoresistance // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. Article ID 1958174. 14 p.

4. Schaffer M., Schaffer P.M., Bar-Sela G. An update on Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015. Vol. 18, N 6. P. 605–611.
5. Casas-Grajales S., Muriel P. Antioxidants in liver health // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 6, N 3. P. 59–72.
6. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флавонолы и флавоны: распространенность, пищевые источники, потребление // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82, № 1. С. 4–22.
7. Das L., Vinayak M. Long term effect of curcumin in restoration of tumour suppressor p53 and phase-II antioxidant enzymes via activation of Nrf2 signalling and modulation of inflammation in prevention of cancer // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 4. Article ID e0124000.
8. Ali F., Rahul, Jyoti S. et al. Protective role of curcumin against N-nitrosodiethylamine (NDEA)-induced toxicity in rats // *Sci. Pharm.* 2016. Vol. 84, N 2. P. 361–377.
9. Liu Y., Wu Y.M., Zhang P.Y. Protective effects of curcumin and quercetin during benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19, N 9. P. 1736–1743.
10. Lee Y.J., Lee D.M., Lee S.H. Nrf2 expression and apoptosis in quercetin-treated malignant mesothelioma cells // *Mol. Cells*. 2015. Vol. 38, N 5. P. 416–425.
11. Dai C., Li B., Zhou Y. et al. Curcumin attenuates quinocetone induced apoptosis and inflammation via the opposite modulation of Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathway in human hepatocyte L02 cells // *Food Chem. Toxicol.* 2016. Vol. 95. P. 52–63.
12. Heeba G.H., Mahmoud M.E., El Hanafy A.A. Anti-inflammatory potential of curcumin and quercetin in rats: role of oxidative stress, heme oxygenase-1 and TNF- α // *Toxicol. Ind. Health*. 2014. Vol. 30, N 6. P. 551–560.
13. Kaur G., Invally M., Chintamaneni M. Influence of piperine and quercetin on antidiabetic potential of curcumin // *J. Complement. Integr. Med.* 2016. Vol. 13, N 1. P. 247–255.
14. Zhang J.Y., Lin M.T., Zhou M.J. et al. Combinational treatment of curcumin and quercetin against gastric cancer MGC-803 cells in vitro // *Molecules*. 2015. Vol. 20, N 6. P. 11 524–11 534.
15. Margina D., Gradinaru D., Manda G., et al. Membranar effects exerted in vitro by polyphenols – quercetin, epigallocatechin gallate and curcumin – on HUVEC and Jurkat cells, relevant for diabetes mellitus // *Food Chem. Toxicol.* 2013. Vol. 61. P. 86–93.
16. Балакина А.С., Трусов Н.В., Авреньева Л.И. и др. Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена *Nrf2* и активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы при их раздельном и совместном действии // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 3. С. 18–26.
17. Кравченко Л.В., Аксенов И.В., Трусов Н.В. и др. Влияние жира в рационе на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 1. С. 24–29.
18. Дингл Дж. Лизосомы. Методы исследования. М.: Мир, 1980. 342 с.
19. Балакина А.С., Трусов Н.В., Аксенов И.В. и др. Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена *Nrf2*- и AhR- контролируемых генов и гена CYP3A1 у крыс при остром токсическом действии четыреххлористого углерода // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 6. С. 28–35.
20. Egert S., Wolfram S., Bose-Westphal A. et al. Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans // *J. Nutr.* 2008. Vol. 138, N 9. P. 1615–1621.
21. Ishizawa K., Yoshizumi M., Kawai Y. et al. Pharmacology in health food: metabolism of quercetin in vivo and its protective effect against arteriosclerosis // *J. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 115, N 4. P. 466–470.
22. Farombi E.O., Shrotriya S., Na H.K., et al. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1 // *Food Chem. Toxicol.* 2008. Vol. 46. P. 1279–1287.
23. Liu C.M., Ma J.Q., Xie W.R. et al. Quercetin protects mouse liver against nickel-induced DNA methylation and inflammation associated with the Nrf2/HO-1 and p38/STAT1/NF- κ B pathway // *Food Chem. Toxicol.* 2015. Vol. 82. P. 19–26.
24. Ji L.L., Sheng Y.C., Zheng Z.Y. et al. The involvement of p62-Keap1-Nrf2 antioxidative signaling pathway and JNK in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. Vol. 85. P. 12–23.
25. Balogun E., Hoque M., Gong P. et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element // *Biochem. J.* 2003. Vol. 371. P. 887–895.
26. Михайлова О.Н., Филипенко М.Л., Тимофеева О.А. и др. Уровень мРНК и активность цитохромов P450 1A в печени мышей линии C57BL при индукции различными ксенобиотиками. // *Биомед. химия*. 2003. Т. 49, № 4. С. 388–393.
27. Nebert D.W., Dalton T.P., Okey A.B., Gonzalez F.J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279, N 23. P. 23 847–23 850.
28. Ciolino H.P., Daschner P.J., Wang T.T., Yeh G.C. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells // *Biochem. Pharmacol.* 1998. Vol. 56, N 2. P. 197–206.
29. Ciolino H.P., Daschner P.J., Yeh G.C. Dietary flavonols quercetin and kaempferol are ligands of the aryl hydrocarbon receptor that affect CYP1A1 transcription differentially // *Biochem. J.* 1999. Vol. 340, N 3. P. 715–722.
30. Vrba J., Kren V., Vacek J. et al. Quercetin, quercetin glycosides and taxifolin differ in their ability to induce AhR activation and CYP1A1 expression in HepG2 cells // *Phytother. Res.* 2012. Vol. 26, N 11. P. 1746–1752.
31. Basheer L., Kerem Z. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. doi: 10.1155/2015/854015.
32. Hsieh Y.W., Huang C.Y., Yang S.Y. et al. Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: in vivo and ex-vivo studies // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4, N 6587. doi: 10.1038/srep06587.
33. Yu C.P., Wu P.P., Hou Y.C. et al. Quercetin and rutin reduced the bioavailability of cyclosporine from Neoral, an immunosuppressant, through activating P-glycoprotein and CYP 3A4 // *J. Agric. Food Chem.* 2011. Vol. 59, N 9. P. 4644–4648.
34. Kluth D., Banning A., Paur I. et al. Modulation of pregnane X receptor- and electrophile responsive element-mediated gene expression by dietary polyphenolic compounds // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. Vol. 42, N 3. P. 315–325.
35. Кравченко Л.В., Авреньева Л.И., Аксенов И.В. и др. Изучение влияния рутина на защитный потенциал крыс // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 3. С. 22–30.
36. Nirmala C., Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats // *Mol. Cell. Biochem.* 1996. Vol. 159, N 2. P. 85–93.
37. Stanely Mainzen Prince P., Priva S. Preventive effects of rutin on lysosomal enzymes in isoproterenol induced cardio toxic rats: biochemical, histological and in vitro evidences // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 649, N 1–3. P. 229–235.

References

1. Kohle C., Bock K.W. Coordinate regulation of Phase I and II xenobiotic metabolisms by the Ah receptor and Nrf2. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73 (12): 1853–62.
2. Turpaev K.T. Keap1-Nrf2 signaling pathway: mechanisms of regulation and role in protection of cells against toxicity caused by xenobiotics and electrophiles. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2013; 78 (2): 147–66. (in Russian)

3. Furfaro A.L., Traverso N., Domenicotti C., et al. The Nrf2/HO axis in cancer cell growth and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 14 p. Article ID 1958174.
4. Schaffer M., Schaffer P.M., Bar-Sela G. An update on Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18 (6): 605–11.
5. Casas-Grajales S., Muriel P. Antioxidants in liver health. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015; 6 (3): 59–72.
6. Tutel'ian V.A., Lashneva N.V. Biological active substances of plant origin. Flavanones: dietary sources, bioavailability, the influence on xenobiotic metabolizing enzymes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; 80 (5): 4–22. (in Russian)
7. Das L., Vinayak M. Long term effect of curcumin in restoration of tumour suppressor p53 and phase-II antioxidant enzymes via activation of Nrf2 signalling and modulation of inflammation in prevention of cancer. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0124000.
8. Ali F., Rahul, Jyoti S., et al. Protective role of curcumin against N-nitrosodiethylamine (NDEA)-induced toxicity in rats. *Sci Pharm*. 2016; 84 (2): 361–77.
9. Liu Y., Wu Y.M., Zhang P.Y. Protective effects of curcumin and quercetin during benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19 (9): 1736–43.
10. Lee Y.J., Lee D.M., Lee S.H. Nrf2 expression and apoptosis in quercetin-treated malignant mesothelioma cells. *Mol Cells*. 2015; 38 (5): 416–25.
11. Dai C., Li B., Zhou Y., et al. Curcumin attenuates quinocetone induced apoptosis and inflammation via the opposite modulation of Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathway in human hepatocyte L02 cells. *Food Chem Toxicol*. 2016; 95: 52–63.
12. Heeba G.H., Mahmoud M.E., El Hanafy A.A. Anti-inflammatory potential of curcumin and quercetin in rats: role of oxidative stress, heme oxygenase-1 and TNF- α . *Toxicol Ind Health*. 2014; 30 (6): 551–60.
13. Kaur G., Invally M., Chintamaneni M. Influence of piperine and quercetin on antidiabetic potential of curcumin. *J Complement Integr Med*. 2016; 13 (1): 247–55.
14. Zhang J.Y., Lin M.T., Zhou M.J., et al. Combinational treatment of curcumin and quercetin against gastric cancer MGC-803 cells in vitro. *Molecules*. 2015; 20 (6): 11 524–34.
15. Margina D., Gradinaru D., Manda G., et al. Membranar effects exerted in vitro by polyphenols – quercetin, epigallocatechin gallate and curcumin – on HUVEC and Jurkat cells, relevant for diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol*. 2013; 61: 86–3.
16. Balakina A.S., Trusov N.V., Avreneva L.I., et al. Effect of rutin and hesperidin on the expression of Nrf2 gene and the activity of heme oxygenase-1 and NAD(P)H-quinone oxidoreductase at their separate and combined action. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (3): 18–26. (in Russian)
17. Kravchenko L.V., Aksenov I.V., Trusov N.V., et al. Effects of dietary fat level on the xenobiotic metabolizing enzymes and antioxidant enzymes in rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; 81 (1): 24–9. (in Russian)
18. Dingle J.T. Lysosomes: a laboratory handbook. Amsterdam: North-Holland Publ., 1977: 342 p.
19. Balakina A.S., Trusov N.V., Aksenov I.V., et al. The effect of rutin and hesperidin on the expression of Nrf2- and AhR- regulated genes and CYP3A1 gene in rats intoxicated with carbon tetrachloride. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (5): 28–35. (in Russian)
20. Egert S., Wolfram S., Bose-Westphal A., et al. Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. *J Nutr*. 2008; 138 (9): 1615–21.
21. Ishizawa K., Yoshizumi M., Kawai Y., et al. Pharmacology in health food: metabolism of quercetin in vivo and its protective effect against arteriosclerosis. *J Pharmacol Sci*. 2011; 115 (4): 466–70.
22. Farombi E.O., Shrotriya S., Na H.K., et al. Curcumin attenuates dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats through Nrf2-mediated induction of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46: 1279–87.
23. Liu C.M., Ma J.Q., Xie W.R., et al. Quercetin protects mouse liver against nickel-induced DNA methylation and inflammation associated with the Nrf2/HO-1 and p38/STAT1/NF- κ B pathway. *Food Chem Toxicol*. 2015; 82: 19–26.
24. Ji L.L., Sheng Y.C., Zheng Z.Y., et al. The involvement of p62-Keap1-Nrf2 antioxidative signaling pathway and JNK in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity. *Free Radic Biol Med*. 2015; 85: 12–23.
25. Balogun E., Hoque M., Gong P., et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J*. 2003; 371: 887–95.
26. Mikhailova O.N., Filipenko M.L., Timofeeva O.A., et al. The mRNA level and the activity of the cytochrome P450 1A in liver of C57BL mice during induction with different xenobiotics. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*. 2003; 49 (4): 388–93. (in Russian)
27. Nebert D.W., Dalton T.P., Okey A.B., Gonzalez F.J. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J Biol Chem*. 2004; 279 (23): 23 847–50.
28. Ciolino H.P., Daschner P.J., Wang T.T., Yeh G.C. Effect of curcumin on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Biochem Pharmacol*. 1998; 56 (2): 197–206.
29. Ciolino H.P., Daschner P.J., Yeh G.C. Dietary flavonols quercetin and kaempferol are ligands of the aryl hydrocarbon receptor that affect CYP1A1 transcription differentially. *Biochem J*. 1999; 340 (3): 715–22.
30. Vrba J., Kren V., Vacek J., et al. Quercetin, quercetin glycosides and taxifolin differ in their ability to induce AhR activation and CYP1A1 expression in HepG2 cells. *Phytother Res*. 2012; 26 (11): 1746–52.
31. Basheer L., Kerem Z. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols. *Oxid Med Cell Longev*. 2015. doi: 10.1155/2015/854015.
32. Hsieh Y.W., Huang C.Y., Yang S.Y., et al. Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: in vivo and ex-vivo studies. *Sci Rep*. 2014; 4 (6587). doi: 10.1038/srep06587.
33. Yu C.P., Wu P.P., Hou Y.C., et al. Quercetin and rutin reduced the bioavailability of cyclosporine from Neoral, an immunosuppressant, through activating P-glycoprotein and CYP 3A4. *J Agric Food Chem*. 2011; 59 (9): 4644–8.
34. Kluth D., Banning A., Paur I., et al. Modulation of pregnane X receptor- and electrophile responsive element-mediated gene expression by dietary polyphenolic compounds. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42 (3): 315–25.
35. Kravchenko L.V., Avren'eva L.I., Aksenov I.V., et al. Effects of rutin on protective capacity in rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; 84 (3): 22–30. (in Russian)
36. Nirmala C., Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem*. 1996; 159 (2): 85–93.
37. Stanely Mainzen Prince P., Priva S. Preventive effects of rutin on lysosomal enzymes in isoproterenol induced cardio toxic rats: biochemical, histological and in vitro evidences. *Eur J Pharmacol*. 2010; 649 (1–3): 229–35.

Для корреспонденции

Еликов Антон Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112
 Телефон: (8332) 67-83-58
 E-mail: anton_yelikov@mail.ru

Еликов А.В.¹, Галстян А.Г.²

Антиоксидантный статус у спортсменов при выполнении дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде

Antioxidant status of sportsmen performing measured physical loading during recreational periods

Yelikov A.V.¹, Galstyan A.G.²

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пивоваренной, безалкогольной и винодельческой промышленности», Москва

¹ Kirov State Medical University

² All-Russian Scientific Research Institute of Brewing, Nonalcoholic and Wine Industry, Moscow

Целью работы было изучить состояние антиоксидантного статуса у спортсменов различной специализации и степени тренированности при выполнении дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде. Обследован 71 спортсмен мужского пола в возрасте 18–25 лет. Контрольную группу составили 15 практически здоровых нетренированных студентов-добровольцев аналогичного возраста. Физическая нагрузка дозировалась в виде велоэргометрии объемом 13 500–27 000 кгс·м. Кровь брали путем венопункции в состоянии покоя через 5 и 30 мин после работы на биостенде. Биохимические исследования, проведенные в плазме крови и эритроцитах, включали определение содержания аскорбиновой кислоты, α-токоферола, церулоплазмينا, антирадикальной активности, интенсивности хемилюминесценции с расчетом общей антиоксидантной активности, энзиматической активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы. Проведен углубленный анализ липопротеиновых фракций с расчетом диагностического коэффициента. Установлена зависимость антиоксидантного статуса от степени тренированности и специализации спортсмена. Так, в состоянии покоя у спортсменов массовых разрядов относительно группы сравнения выявлено более высокое содержание в плазме крови аскорбиновой кислоты (на 23,2% – ациклические виды спорта и на 11,9% – циклические виды спорта). У высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта содержание этого витамина было ниже на 19,6%. Также у спортсменов высоких разрядов установлены более низкие величины активности ферментов-антиоксидантов в эритроцитах. После

Для цитирования: Еликов А.В., Галстян А.Г. Антиоксидантный статус у спортсменов при выполнении дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86. № 2. С. 23–31.

Статья поступила в редакцию 17.08.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Yelikov A.V., Galstyan A.G. Antioxidant status of sportsmen performing measured physical loading during recreational periods. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2017; 86 (2): 23–31. (in Russian)

Received 17.08.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

дозированной физической нагрузки и в восстановительный период в разной степени отмечалось снижение содержания в плазме крови аскорбиновой кислоты во всех обследуемых группах и α -токоферола у нетренированных лиц на фоне разнонаправленных сдвигов активности ферментативных антиоксидантов и показателей липопротеинового спектра, характер которых обуславливает эффективность работы системы антиоксидантной защиты. Обоснованы рекомендации применения в спортивном питании витаминов и минеральных веществ антиоксидантного действия.

Ключевые слова: антиоксиданты, антиоксидантная защита, свободнорадикальное окисление, липопротеины, физическая нагрузка

The purpose of the current scientific work was to study the condition of antioxidant status in sportsmen of different specializations and degree of training during measured physical training and recreational periods. 71 male sportsmen (18–25 years old) were studied. The control group included 15 practically healthy student volunteers of the same age who did not train. Physical loading was a cardiac stress test. Blood was taken by means of venipuncture in the condition of rest 5 and 30 minutes after work on a biological display stand in the volume of 13 500–27 000 kgf \times m. Biochemical investigations were performed in blood plasma and erythrocytes. They included measuring of ascorbic acid, α -tocopherol, caeruloplasmin, antiradical activity, intensity of chemiluminescence in consider of general antioxidant activity, enzymatic activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase. Comprehensive analysis of lipoprotein fractions was performed taking into consideration diagnostic rates. Dependence of the antioxidant status of sportsmen on the degree of training and specializations was determined. Thus, at rest higher content of blood plasma ascorbic acid in well-trained sportsmen (more than 23.2% in acyclic kinds of sports and 11.9% in cyclic kinds of sports) was revealed. In highly qualified sportsmen the content of this vitamin was lower by 19.6%. Also the well-trained sportsmen have lower values of erythrocyte antioxidant enzyme activities. α -tocopherol blood plasma level and glutathione peroxidase activity as well as antioxidant enzyme activity in general corresponded with blood plasma content of ascorbic acid. Blood plasma decrease of ascorbic acid in all studied groups and α -tocopherol in non-trained group was noted after dosage physical loading and recreational periods. At the background of changes of various sorts of activity of enzyme antioxidants and indicators of deep analysis of lipoprotein spectrum protection was stressed. Recommendations on sport nutrition enrichment with vitamins and mineral substances of antioxidant action were developed.

Keywords: antioxidants, antioxidant protection, free radical oxidation, lipoproteins, physical activities

Спорт высоких достижений неизбежно связан с максимальной мобилизацией всех компенсаторно-приспособительных возможностей организма. Высокая двигательная активность сопровождается интенсификацией всех видов обмена веществ, что требует не только дополнительного поступления основных нутриентов, но и применения специализированных пищевых продуктов или биологически активных добавок, содержащих повышенное количество витаминов и микроэлементов [1–4]. В ряде исследований показано, что поддержание высокого уровня адаптации к максимальным и субмаксимальным физическим нагрузкам, сопровождающим тренировочную и соревновательную деятельность, приводит к значительной активации процессов липопероксидации (ЛПО) на фоне тенденции к снижению показателей системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма [5–8], а чем выше образование свободнорадикальных продуктов, тем больше потребность в витаминах и микроэлементах антиоксидантного действия [9]. При этом первостепенное значение для поддержания

необходимого уровня адаптации имеет состояние системы АОЗ, что позволяет сдерживать реакции свободнорадикального окисления и обеспечивать необходимую компенсацию приспособительных механизмов. В то же время неконтролируемая интенсификация процессов ЛПО и снижение ресурсов АОЗ могут привести не только к значительному увеличению «цены адаптации», но и к поломке всей системы приспособительных возможностей организма, срыву адаптационных механизмов и, как следствие, к возникновению преморбидного состояния у спортсмена. Исходя из вышесказанного достаточная и своевременная диагностика и коррекция оксидантного баланса у спортсмена является необходимой составляющей комплексных мероприятий по обеспечению его реабилитации и здоровья.

Цель настоящей работы – изучение состояния антиоксидантного статуса у спортсменов различной специализации и степени тренированности при выполнении дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 71 спортсмена мужского пола в возрасте от 18 до 25 лет. Контрольную группу составили 15 практически здоровых нетренированных студентов-добровольцев аналогичного возраста, занимающихся физической культурой только в объеме вузовской программы, включающей два 2-часовых занятия в течение недели. Обследованные были распределены по группам: 1-я – нетренированные; 2-я – ациклические виды спорта, массовые разряды; 3-я – ациклические виды спорта, высокие разряды; 4-я – циклические виды спорта, массовые разряды; 5-я – циклические виды спорта, высокие разряды. Ко 2-й и 4-й группам были отнесены лица, имеющие квалификацию юношеских и II взрослого разрядов, к 3-й и 5-й – I взрослого разряда, кандидата в мастера и мастера спорта, мастера спорта международного класса. Все исследования проводили в подготовительный период спортивной деятельности, в осенне-зимний сезон. Обследуемые находились на обычном рационе питания. За 1 нед до эксперимента исключали прием поливитаминных комплексов, биологически активных добавок и пищевых продуктов с высоким содержанием витаминов С и Е, превышающим среднюю рекомендованную суточную дозу для данного возраста и пола.

Физическая нагрузка дозировалась в виде велоэргометрии в течение 30 мин мощностью 75–150 Вт при частоте педалирования 60 об/мин, что составило у разных групп 13 500–27 000 кгс·м. Кровь из локтевой вены брали до работы на биостенде и спустя 5 и 30 мин после нее. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин на центрифуге ОПн-3 (АО ТНК «ДАСТАН», Кыргызстан).

Биохимические показатели измеряли в плазме крови и эритроцитах, трижды отмытых 0,85% раствором NaCl. В плазме крови исследовано содержание витаминов-антиоксидантов – аскорбиновой кислоты (АК) и α -токоферола (α -ТФ). Уровень АК определяли колориметрическим методом с динитрофенилгидразином, α -ТФ – с альфа-2,альфа-2-дипиридиллом [10]; содержание церулоплазмина (ЦП) – антиоксиданта плазмы крови – определяли модифицированным методом с парафенилендиамином [10]. Для определения общей антиоксидантной активности (ОАА) измеряли интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), инициированной пероксидом водорода, в присутствии избытка ионов двухвалентного железа за 30 с (S30) и 60 с (S60), а также максимальную вспышку ХЛ (Im) за исследуемое время на хемилюминометре «Emilite 1105» (BIOCHEMMASK, РФ) [11]. ОАА оценивали по отношению уровней максимальной вспышки к светосумме за 30 с (Im/S). Метод определения антирадикальной активности (АРА) основан на обесцвечивании раствора 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила продуктами свободнорадикального окисления [12]. Показатели ХЛ и АРА в эритроцитах измеряли в гептановой фазе после экстракции смесью гептан–изопропанол (1:1 по объему).

Содержание холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) исследовали в их фракциях по реакции с хлорным железом по методу Златкиса–Зака после осаждения апо-В-содержащих липопротеинов гепарином в присутствии солей марганца и разделения центрифугированием [10]. Надосадочную жидкость, содержащую ЛПВП, использовали для определения содержания ХС и интенсивности ХЛ. Осадок, содержащий липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), растворяли в 2М растворе сульфата аммония и также использовали для последующего определения содержания ХС и интенсивности ХЛ. На основании биохимических исследований липопротеиновых фракций рассчитывали диагностический коэффициент:

$$\{K\} = \frac{\text{ХЛ (ЛПНП + ЛПОНП)} \times \text{ХС (ЛПНП + ЛПОНП)}}{(\text{ХЛ (ЛПВП)} \times \text{ХС (ЛПВП)})}$$

где ХЛ (ЛПНП + ЛПОНП) и ХЛ (ЛПВП) – общая светосумма интенсивности хемилюминесценции за 60 с фракций (ЛПНП + ЛПОНП) и ЛПВП соответственно, а ХС (ЛПНП + ЛПОНП) и ХС (ЛПВП) – уровень ХС соответствующих фракций.

В эритроцитах спектрофотометрически (спектрофотометр «SHIMADZU 1240», Япония) измеряли активность ферментов-антиоксидантов: супероксиддисмутазы (СОД) (К.Ф. 1.15.1.1) – по ингибированию реакции восстановления нитросинего тетразолия супероксидным анион-радикалом при $\lambda=540$ нм после предварительной обработки эритроцитов по методу Е.Е. Дубининой и соавт. [13]; каталазы (К.Ф. 1.11.1.6) – по скорости утилизации пероксида водорода при $\lambda=260$ нм; глутатионпероксидазы (ГП) (К.Ф. 1.11.1.9) – по изменению содержания восстановленного глутатиона в пробах до и после инкубации субстрата с дитиобис-нитробензойной кислотой при $\lambda=412$ нм; глутатионредуктазы (ГР) (К.Ф. 1.6.4.2.) – по каталитическому НАДФН·Н⁺-зависимому преобразованию окисленной формы глутатиона в восстановленную, интенсивность которого оценивали по скорости снижения экстинкции проб при $\lambda=340$ нм, на которой раствор НАДФН·Н⁺ имеет максимум светопоглощения (тест Варбурга) [14].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Biostat и Statistica 6.0. Нормальность распределения определяли по методу Шапиро–Уилка. После проверки на нормальность достоверность различий оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для нормального и нормализованного путем преобразования распределения. Учитывали результаты с уровнем статистической значимости не ниже 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания АК в плазме крови у спортсменов различной степени тренирован-

ности и спортивной специализации в процессе выполнения дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде представлены в табл. 1.

В состоянии покоя содержание АК по сравнению с нетренированными лицами у спортсменов 2-й и 4-й групп было статистически значимо выше, у спортсменов 3-й группы достоверно не отличалось, а у спортсменов 5-й группы было значимо ниже ($p \leq 0,05$). Такое распределение данного показателя между группами, учитывая исключение дополнительного поступления витаминов в виде комплексов, биологически активных добавок, пищевых продуктов с их высоким содержанием, и сезонных, связанных с пищевым рационом колебаний содержания витамина С в организме, можно объяснить повышенным расходом АК у высококвалифицированных спортсменов для адаптации к интенсивной регулярной мышечной деятельности. В то же время занятие физической культурой, по-видимому, оказывает оптимизирующее действие на обмен веществ, повышение эффективности АОЗ организма, чем и можно объяснить более высокое содержание АК у спортсменов массовых разрядов.

После велоэргометрии отмечалось снижение содержания АК во всех группах, однако достоверные сдвиги отмечены лишь у обследуемых 1-й (на 38,7%), 2-й (на 15,8%) и 4-й (на 22,0%) групп. При этом наименьшее содержание АК отмечено у нетренированных лиц. Такое распределение данного показателя по группам мы связываем с более эффективным функционированием ферментативного звена системы АОЗ у тренированного организма, что позволяет достичь определенной экономии неферментативных антиоксидантов, в частности АК.

После 30-минутного отдыха наблюдалось дальнейшее снижение содержания АК во всех группах. Расход АК в восстановительный период можно объяснить компенсацией увеличения интенсивности свободнорадикальных реакций, связанных с усилением кровоснабжения мышцы после выполнения работы. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение содержания АК у спортсменов циклических видов спорта в первую очередь идет не-

посредственно после выполнения физической нагрузки и в меньшей степени в восстановительный период. Данное явление можно объяснить наличием у них адекватной гемодинамической реакции на физическую нагрузку, более эффективной работой газотранспортной системы и меньшим «кислородным долгом» во время выполнения физической нагрузки. Все это входит в комплекс механизмов адаптации к регулярной мышечной деятельности.

Различия в содержании α -ТФ и его динамике после выполнения дозированной физической нагрузки и в восстановительный период между обследованными различными групп (см. табл. 1) незначительно отличаются от результатов, полученных при исследовании содержания АК. Однако динамика этих сдвигов была менее выражена по сравнению с АК, что говорит о меньшем участии α -ТФ в адаптации организма к умеренной мышечной работе. Это можно объяснить тем, что АК проявляет антиоксидантные свойства в водной среде, а жирорастворимый α -ТФ в плазме крови находится в составе липопротеинов. В целом результаты исследования содержания АК и α -ТФ у разноадаптированных лиц подтверждают необходимость повышенного включения этих витаминов в рацион спортсменов.

Исследование содержания ферментативного антиоксиданта плазмы крови – ЦП (см. табл. 1) в состоянии покоя показало, что по сравнению с группой контроля содержание ЦП у спортсменов 3-й и 5-й групп статистически значимо выше соответственно на 19,9 и 34,4%. Подобное изменение данного показателя у высококвалифицированных спортсменов также, по-видимому, входит в систему адаптационных механизмов у обследуемого контингента.

После работы на биостенде содержание ЦП существенно не изменилось. После отдыха содержание ЦП в плазме крови статистически значимо снизилось по сравнению с периодом после выполнения физической нагрузки у обследованных 1-й и 2-й групп соответственно на 40,1 и 25,4%, причем у нетренированных лиц и по сравнению с состоянием покоя на 34,0%. У спортсме-

Таблица 1. Содержание аскорбиновой кислоты (АК), α -токоферола (α -ТФ), церулоплазмينا (ЦП) и величина коэффициента {К} в плазме крови до выполнения дозированной физической нагрузки и спустя 5 и 30 мин ($M \pm m$)

Группа	АК, мг/л			α -ТФ, мг/л		
	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин
1-я (n=15)	6,82±0,23	4,18±0,17*	3,34±0,15*	10,63±0,56	8,11±0,49*	7,56±0,43*
2-я (n=20)	8,40±0,28	7,07±0,26*	4,82±0,21*	11,36±0,67	10,15±0,64	9,93±0,58
3-я (n=19)	6,51±0,31	6,11±0,24	5,25±0,22*	8,98±0,52	8,05±0,47	7,94±0,49
4-я (n=18)	7,63±0,29	5,95±0,27*	5,62±0,19*	12,20±0,74	11,01±0,68	10,45±0,67
5-я (n=14)	5,48±0,30	4,73±0,26	4,57±0,27*	7,53±0,46	7,11±0,42	7,23±0,45
	ЦП, мг/л			Коэффициент {К}		
1-я (n=15)	256±12	282±14	169±10*	2,90±0,14	2,76±0,16	3,36±0,16*
2-я (n=20)	248±11	262±16	200±11*	2,40±0,12	2,22±0,10	2,82±0,14*
3-я (n=19)	307±17	319±18	286±13	2,16±0,12	1,56±0,08*	1,76±0,10*
4-я (n=18)	228±12	236±11	214±12	2,20±0,12	1,72±0,08*	1,92±0,12
5-я (n=14)	344±18	351±17	338±19	1,02±0,06	1,00±0,04	0,84±0,04*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) от показателя в состоянии покоя.

Таблица 2. Показатели хемилюминесценции (Im, S30 и общей антиоксидантной активности) и антирадикальной активности в плазме крови до выполнения дозированной физической нагрузки и спустя 5 и 30 мин ($M \pm m$)

Группа	ХЛ (пик) (Im), кФотон			Светосумма за 30 с (S30), кФотон		
	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин
1-я (n=15)	80,5±2,3	83,2±2,6	84,9±3,2	1104,2±34,1	1183,9±36,1	1374,3±44,0*
2-я (n=20)	78,9±2,6	74,9±3,0	76,7±2,8	1006,2±27,1	989,2±32,5	1045,8±28,7
3-я (n=19)	95,9±3,2	90,1±3,6	83,4±3,3*	1167,8±35,6	1139,8±37,9	959,4±31,6*
4-я (n=18)	77,1±3,3	79,7±2,8	71,5±2,0	1022,2±33,0	1086,8±23,3	931,7±28,3
5-я (n=14)	86,1±2,6	81,7±2,5	92,8±2,5	1056,1±29,5	1010,2±21,8	917,9±27,3*
	ОАА (Im/S30)			АРА, % ингибирования		
1-я (n=15)	0,073±0,002	0,070±0,002	0,062±0,002*	51,8±2,6	49,5±2,8	42,5±2,2*
2-я (n=20)	0,078±0,002	0,076±0,003	0,073±0,002	56,3±3,1	53,8±2,9	50,3±2,4
3-я (n=19)	0,082±0,003	0,079±0,003	0,087±0,002	63,2±3,3	60,±3,0	65,7±3,4
4-я (n=18)	0,075±0,003	0,073±0,002	0,077±0,002	57,2±2,9	56,0±2,1	58,5±3,3
5-я (n=14)	0,082±0,002	0,081±0,002	0,101±0,002*	65,3±2,6	66,4±2,1	74,6±3,0*

Здесь и в табл. 3, 4: расшифровку аббревиатур см. в тексте.

нов 3-й и 5-й групп достоверных изменений содержания ЦП не выявлено. Такое изменение данного показателя по группам коррелирует с общим состоянием системы АОЗ организма и, возможно, связано с окислительной модификацией ЦП, сопровождающейся снижением его активности вследствие увеличения интенсивности свободнорадикальных реакций после мышечной работы.

Для установления взаимосвязи между липидным обменом, процессами ЛПО и АОЗ, а также роли ЛПВП в поддержании баланса был исследован химический состав липопротеинов. На основании полученных данных рассчитывали диагностический коэффициент {K}. В состоянии покоя наибольшее значение отмечено у нетренированных лиц (см. табл. 1). С ростом тренированности значения {K} снижаются. Такое распределение {K} мы связываем с особенностями липопротеинового спектра плазмы крови спортсменов. После дозированной физической нагрузки в 3-й и 4-й группах отмечено статистически значимое снижение данного показателя, что можно связать с высвобождением из мышечных систем под влиянием физических упражнений липопротеиновой липазы, обеспечивающей образование в крови ЛПВП за счет апобелков ЛПОНП, что приводит к увеличению содержания ЛПВП в плазме крови, а следовательно, их сорбционной и дренажной функций.

После отдыха по сравнению с периодом после выполнения дозированной физической нагрузки данный показатель увеличился у обследованных во всех группах, за исключением 5-й группы, где после отдыха по сравнению с периодом после выполнения физической нагрузки величина {K}, наоборот, снизилась на 16,0%.

Анализ полученных результатов определения {K} расширяет представления о роли липидного обмена в адаптации к мышечной деятельности, особенно при комплексном изучении метаболизма. Достоверно более низкие значения данного показателя в состоянии покоя, выявленные у всех групп спортсменов (особенно 5-й группы), а также динамика данного показателя после выполнения физической нагрузки и в восстано-

вительный период позволяют сделать вывод о том, что определение {K} является высокочувствительным и высокоинформативным способом диагностики адаптационного процесса к регулярной мышечной деятельности и может быть рекомендовано для оценки функционального состояния спортсменов.

Результаты определения интенсивности ХЛ и расчетов ОАА в плазме крови представлены в табл. 2. Максимальная вспышка (пик) служит критерием потенциальной возможности перекисного окисления биологической жидкости [15], в то время как на величину светосуммы ХЛ оказывает влияние комплекс соединений, обладающих как прооксидантными, так и антиоксидантными свойствами, т.е. метод позволяет, с одной стороны, оценить потенциальную способность анализируемой биологической системы к процессу ЛПО (наличие субстратов ЛПО – полиненасыщенных жирных кислот, продуктов ЛПО – гидроперекисей и перекисей), а также выраженность компенсаторных механизмов.

Анализ сдвигов показателей ХЛ показал, что, несмотря на более высокие показатели ХЛ (Im) у спортсменов 3-й и 5-й групп в покое, после дозированной физической нагрузки и в восстановительном периоде, наблюдается снижение показателей ХЛ, а это свидетельствует об адекватной работе системы АОЗ. Данные изменения в наибольшей степени выражены у высококвалифицированных спортсменов. Вместе с тем у нетренированных лиц мы наблюдали противоположные изменения. Подобные изменения процессов ЛПО у профессиональных спортсменов отмечены и другими авторами [16].

Изменение ОАА, оцениваемой как отношение пика ХЛ к светосумме за 30 с, зависело от степени тренированности и было разнонаправленным. В состоянии покоя наименьшее значение данного показателя было выявлено у нетренированных лиц, а достоверно наибольшее – у высококвалифицированных спортсменов.

После дозированной физической нагрузки показатель ОАА во всех группах статистически значимо не изме-

Таблица 3. Показатели хемилюминесценции (Im, S30 и общей антиоксидантной активности) и антирадикальной активности в эритроцитах до выполнения дозированной физической нагрузки и спустя 5 и 30 мин (M±m)

Группа	ХЛ (пик) (Im), кФотон			Светосумма за 30 с (S30), кФотон		
	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин
1-я (n=15)	36,7±1,0	39,2±1,5	37,8±1,1	356,9±17,8	502,8±26,7*	486,3±25,9*
2-я (n=20)	34,2±0,9	36,1±1,2	35,0±0,9	312,3±16,9	391,6±18,9*	368,3±20,1*
3-я (n=19)	43,2±2,1	45,2±2,4	44,9±2,2	440,8±22,2	541,1±27,9*	506,8±23,6*
4-я (n=18)	32,1±0,9	34,9±1,9	31,8±1,5	283,6±15,2	342,3±17,4*	304,6±16,1
5-я (n=14)	65,7±2,0	71,1±2,8	59,6±2,1	764,3±35,7	901,9±38,6*	715,6±32,9
	ОАА, Im/S30			АРА, % ингибирования		
1-я (n=15)	0,103±0,004	0,078±0,002*	0,078±0,003*	48,9±2,3	39,5±1,9*	37,2±2,0*
2-я (n=20)	0,110±0,004	0,092±0,004*	0,095±0,003*	54,8±2,3	47,4±2,0*	48,7±2,1
3-я (n=19)	0,098±0,003	0,084±0,002*	0,088±0,002*	42,3±1,8	38,4±1,9	40,6±1,5
4-я (n=18)	0,113±0,003	0,101±0,003*	0,103±0,003*	58,6±2,7	52,4±2,5	53,3±2,3
5-я (n=14)	0,086±0,002	0,079±0,002	0,083±0,003	39,2±1,6	37,4±2,1	38,6±1,8

нился. После восстановительного периода у нетренированных лиц наблюдалось достоверное снижение ОАА, в то время как у спортсменов массовых разрядов этот показатель не изменялся, а у высококвалифицированных лиц, особенно циклических видов спорта, наблюдалось статистически значимое увеличение ОАА.

Результаты исследования интенсивности ХЛ в гептановой фазе после обработки эритроцитов смесью гептан–изопропанол [ХЛ (пик) и ХЛ (S30)] и ОАА представлены в табл. 3.

Обращает на себя внимание более высокая статистическая значимость изменений показателя ОАА в эритроцитах, что, учитывая значимость системы АОЗ в адаптационных перестройках, обуславливает большую ценность исследований процессов адаптации на этом биологическом материале. Установлено, что динамика сдвигов ОАА в эритроцитах после выполнения дозированной физической нагрузки напрямую зависит от степени тренированности обследуемого и его спортивной специализации. С ростом тренированности степень снижения ОАА после велоэргометрии меньше. Особенно это касается спортсменов, тренирующихся в циклических видах спорта, что также связано с более эффективным функционированием у данного контингента системы АОЗ. При этом сравнение данного показателя между группами после работы на биостенде выявило наиболее низкие значения ОАА у нетренированных лиц. После отдыха наименьшие значения ОАА также отмечены у контингента 1-й группы.

Таким образом, ХЛ является интегральным показателем, который можно использовать как скрининговый метод для оценки влияния дозированной физической нагрузки на организм, а следовательно, и на степень адаптированности к ней. Особую ценность этот показатель приобретает при изучении в состоянии покоя, сразу после выполнения нагрузки и в восстановительный период. Информативность данного показателя повышается при его совместном исследовании с содержанием продуктов свободнорадикальных реакций и другими показателями системы АОЗ.

Исследование показателя АРА в плазме крови представлено в табл. 2. В состоянии покоя установлены наименьшие значения данного показателя у нетренированных лиц. У спортсменов массовых разрядов показатель АРА достоверно не отличался, а у высококвалифицированных спортсменов 3-й и 5-й групп он был статистически значимо выше соответственно на 22,0 и 26,1%. Такое различие данного показателя между группами, несмотря на более низкое содержание АК и α-ТФ в плазме крови высококвалифицированных спортсменов по сравнению с нетренированными лицами, можно объяснить большей ролью ЛПВП в поддержании оксидантного баланса у высококвалифицированных спортсменов. Определенную роль также играет более высокое содержание в плазме крови у данного контингента антиоксиданта ЦП.

После работы на биостенде достоверных изменений показателя АРА не выявлено. После отдыха отмечались разнонаправленные сдвиги данного показателя, которые проявлялись в его статистически значимом увеличении у спортсменов 5-й группы и снижении у нетренированных лиц.

Результаты исследования величины АРА в эритроцитах представлены в табл. 3. В целом динамика сдвигов значений АРА коррелирует с другими исследованными нами показателями, что может быть использовано для объективной оценки функционального состояния спортсмена и в качестве скринингового показателя оценки антиоксидантного статуса.

Известно, что эффективность функционирования системы АОЗ во многом определяется ее ферментативным звеном. В эритроцитах разноадаптированных к физическим нагрузкам лиц была определена активность СОД, каталазы, ГП и ГР. При этом вышеперечисленные ферменты можно разделить на 2 системы: система СОД–каталаза и система ГП–ГР. Такое разделение обусловлено тем, что эти ферменты дополняют работу друг друга, поскольку продукт реакции, катализируемой одним ферментом, является субстратом для следующего. Именно синергизм в ра-

боте ферментов и определяет функционирование системы в целом, а следовательно, и системы АОЗ организма.

Результаты исследования системы СОД–каталаза (табл. 4) показали, что в состоянии покоя по сравнению с контролем у спортсменов 2-й и 4-й групп активность СОД существенно не отличалась. В то же время у спортсменов 3-й и 5-й групп активность СОД была статистически значимо ($p \leq 0,05$) ниже соответственно на 22,3 и 27,7%.

После дозированной физической нагрузки и после отдыха отмечены разнонаправленные сдвиги активности СОД в виде значимого снижения активности у контингента 1-й и 2-й групп и достоверного увеличения у спортсменов 5-й группы. Это можно объяснить как изменением кинетических свойств фермента вследствие повышенного образования свободных радикалов, связанного с физической нагрузкой, так и характером адаптации к мышечной деятельности.

Наибольшая активность каталазы в состоянии покоя обнаружена у нетренированных лиц. У высококвалифицированных спортсменов активность каталазы была статистически значимо ниже, чем у нетренированных обследуемых. Следует отметить, что каталаза является вторым звеном АОЗ, поэтому более низкую активность фермента у спортсменов массовых разрядов можно связать с более эффективной работой первого звена системы АОЗ, в частности СОД и неферментативных антиоксидантов. Значительное снижение активности каталазы у спортсменов высоких разрядов коррелирует с другими показателями системы АОЗ и интенсивностью ХЛ, что, учитывая двоякую роль свободнорадикальных реакций в организме, обеспечивает высокую скорость обновления клеточных мембран.

После велоэргометрии наблюдались разнонаправленные сдвиги активности этого фермента. Увеличение активности каталазы у высококвалифицированных спортсменов, тренирующихся на выносливость, после физической работы мы считаем важным показателем эффективности функционирования АОЗ в организме. Известно, что интенсивная мышечная деятельность

сопровождается резким увеличением потребления кислорода, что неизбежно связано с образованием его активных форм и, как следствие, усилением свободнорадикальных процессов, особенно в эритроцитах. Все это приводит к снижению содержания неферментативных антиоксидантов и компенсаторному увеличению активности ферментативных. Кроме того, исходя из химизма реакции, которая катализируется каталазой (распад пероксида водорода на воду и кислород), происходит реутилизация активных форм кислорода с образованием метаболитов, необходимых для мышечной деятельности. Кислород необходим для энергообеспечения, а вода – для поддержания осмотического давления и предотвращения гемоконцентрации.

После отдыха по сравнению с периодом после физической нагрузки у нетренированных лиц активность каталазы имела тенденцию к снижению и достигала уровня статистически значимого отличия по сравнению с состоянием покоя, что, видимо, связано с окислительной модификацией белковой молекулы фермента под влиянием активных форм кислорода, образующихся после восстановления кровообращения и поступления дополнительных количеств кислорода для ликвидации «кислородного долга». У спортсменов подобных статистически значимых изменений активности каталазы не выявлено.

Результаты исследования другой ферментативной антиоксидантной системы ГП–ГР также представлены в табл. 4. В состоянии покоя по сравнению с нетренированными лицами у спортсменов 2-й группы активность ГП была статистически значимо выше на 22,1%, у спортсменов 4-й группы не отличалась, а у спортсменов 3-й и 5-й групп активность фермента была статистически значимо ниже соответственно на 21,8 и 38,6%.

После велоэргометрии, на фоне незначительного снижения активности ГП у нетренированных испытуемых и спортсменов массовых разрядов, наблюдалось статистически значимое увеличение активности данного фермента у спортсменов высоких разрядов. Подобные сдвиги активности ГП у спортсменов высоких разря-

Таблица 4. Активность ферментов-антиоксидантов в эритроцитах до выполнения дозированной физической нагрузки и спустя 5 и 30 мин ($M \pm m$)

Группа	СОД, % ингибирования			Каталаза, ммоль/мл в минуту		
	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин	до нагрузки	через 5 мин	через 30 мин
1-я (n=15)	53,4±3,8	40,6±2,8*	36,9±2,1*	4,67±0,31	4,19±0,24	3,52±0,21*
2-я (n=20)	56,1±4,2	44,7±3,3*	45,2±2,9*	4,22±0,27	4,63±0,23	4,50±0,20
3-я (n=19)	41,5±2,7	47,3±3,0	44,3± 2,4	3,36±0,31	3,70±0,24	3,31±0,26
4-я (n=18)	58,2±3,5	49,4±3,1	53,6±3,2	3,75±0,33	4,38±0,28	3,79±0,27
5-я (n=14)	38,6±1,8	45,7±2,3*	48,8±2,6*	1,96±0,17	2,80±0,28*	2,20±0,15
	ГП (мкмоль/мин×мл)			ГР (мкмоль/мин×мл)		
1-я (n=15)	3,94±0,23	3,63±0,27	3,11±0,19*	0,78±0,04	0,83±0,05	0,70±0,03
2-я (n=20)	4,81±0,26	4,47±0,31	4,28±0,24	0,84±0,05	0,96±0,05	0,92±0,04
3-я (n=19)	3,08±0,18	3,96±0,21*	3,27±0,23	0,73±0,04	1,02±0,07*	1,05±0,08*
4-я (n=18)	4,36±0,25	4,15±0,27	4,02±0,16	0,82±0,04	0,91±0,05	0,86±0,06
5-я (n=14)	2,42±0,15	4,16±0,32*	3,54±0,22*	0,68±0,05	0,95±0,07*	1,16±0,09*

дов позволяют не только эффективно поддерживать оксидантный баланс во время мышечной деятельности, но и «экономить» неферментативные антиоксиданты.

После отдыха, по сравнению с периодом после выполнения дозированной физической нагрузки, наблюдалась тенденция к снижению активности ГП в эритроцитах у обследованных во всех группах, что также связано с усилением свободнорадикальных реакций в краткосрочный восстановительный период. Исходя из вышесказанного потенцирование ГП, в частности, применением в питании спортсмена содержащих селен диетических добавок-нутрицевтиков должно обеспечивать более качественное восстановление после физических нагрузок.

Различия в активности ГР в состоянии покоя мы связываем с активностью ГП. ГР поставляется субстрат для ГП в виде восстановленной формы глутатиона, что, видимо, и лимитирует активность ГП. После работы на биостенде прослеживается динамика к увеличению активности ГР во всех группах, что связано с увеличением образования окисленной формы глутатиона при функционировании ГП и свидетельствует о компенсированной реакции системы АОЗ на физическую нагрузку. Однако, если у нетренированных лиц и спортсменов массовых разрядов статистически значимые изменения активности ГР отсутствовали, то у спортсменов 3-й и 5-й групп активность увеличилась достоверно, причем одинаково – на 39,7%.

После отдыха по сравнению с периодом после выполнения дозированной физической нагрузки также отмечались разнонаправленные сдвиги активности ГР – достоверное снижение у нетренированных лиц на 15,7%, несущественное изменение активности у спортсменов 2, 3 и 4-й групп и тенденция ($p \leq 0,10$) к увеличению активности у спортсменов 5-й группы.

Такие отличия в динамике сдвигов активности ГР мы связываем в том числе и со скоростью образования НАДФН-Н⁺, необходимого для функционирования этого фермента. Общеизвестно, что основным источником НАДФН-Н⁺ является окислительная стадия пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Кроме того, НАДФН-Н⁺ необходим для «ремонта» клеточной стенки эритроцита, которая неизбежно повреждается вследствие интенсификации у спортсменов высоких разрядов процессов ЛПО. Следует отметить, что пентозофосфатный шунт относится к аэробным путям обмена глюкозы, роль которых усиливается с ростом тренированности, особенно

в циклических видах спорта. Это объясняет зависимость активности ГР от тренированности и спортивной специализации обследуемых. На основании изложенного мы считаем, что увеличение активности ГР в процессе выполнения мышечной работы говорит о компенсированной стрессовой реакции на нее и адекватности физической нагрузки.

Таким образом, сдвиги активности исследуемых ферментов-антиоксидантов являются важным показателем тренированности обследуемого и его устойчивости к выполнению физических нагрузок.

В целом эффективность функционирования системы АОЗ у спортсменов выше не только при непосредственном выполнении мышечной деятельности, но и в период отдыха. Тем самым обеспечиваются качество восстановительного периода и готовность спортсмена к выполнению дальнейших физических нагрузок. Это особенно важно в период интенсивной тренировочной и соревновательной деятельности.

Резюмируя результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Адаптация к регулярной мышечной деятельности, выполнение дозированной физической нагрузки и восстановительный период во многом обеспечиваются ресурсами АОЗ организма, что проявляется повышенным расходом неферментативных антиоксидантов (витаминов С и Е), сдвигами активности ферментативных антиоксидантов и перераспределением липопротеинового спектра в сторону увеличения содержания ЛПВП.

2. С ростом тренированности при выполнении дозированной физической нагрузки и в восстановительный период возрастает эффективность функционирования системы АОЗ, что обеспечивается более высокими показателями активности ферментов-антиоксидантов и содержанием ЛПВП. Этот механизм должен частично компенсировать повышенный расход неферментативных антиоксидантов при высоком уровне регулярной двигательной активности у спортсменов.

3. Показатели, характеризующие состояние оксидантного баланса: интенсивность ХЛ, ОАА, АРА, содержание АК, α -ТФ, ЦП, активность СОД, каталазы, ГП и ГР являются надежными критериями для оценки функционального состояния спортсменов.

4. Природные антиоксиданты: витамины С и Е, а также селен, являющийся кофактором ГП, в адекватных количествах – необходимые компоненты спортивного питания.

Сведения об авторах

Еликов Антон Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: anton_yelikov@mail.ru

Галстян Арам Генрихович – член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор технических наук, заведующий межотраслевым научно-техническим центром мониторинга качества пищевых продуктов ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пивоваренной, безалкогольной и винодельческой промышленности» (Москва)

E-mail: 9795029@mail.ru

Литература

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б. Витамины в питании спортсменов // *Вопр. питания*. 2009. Т. 78, № 3. С. 67–77.
2. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины как обязательный компонент сбалансированного питания спортсменов // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2013. Т. 112, № 4. С. 4–10.
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б. Применение витаминов в питании спортсменов // *Журнал РАСМИРБИ*. 2010. № 3. С. 36–46.
4. Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Рожкова Е.А. Спортивное питание: требования и современные подходы // *Вопр. диетологии*. 2014. Т. 4, № 1. С. 40–43.
5. Дорощева О.Е. Біохімічні показники крові спортсменів високого класу як критерії адаптації до значних фізичних навантажень // *Фізіологічний журнал*. 2004. Т. 50, № 3. С. 65–70.
6. Goldhammer E., Goldberg Y., Tanchilevitch A. et al. The impact oxygen free radical activity (oxidative stress) on anaerobic threshold VO_{2max} , peak heart rate, and peak power output in highly trained competitive athletes // *European College of Sport Science: Book of abstracts of the 6th annual Congress of the European College of Sport Science, 15th Congress of the German Society of Sport Science*. Köln: Sport and Buch Strauss, 2001. P. 994.
7. Grousserd C., Rannou F., Machefer G. et al. Changes in plasma antioxidant status following a brief and intense anaerobic exercise // *European College of Sport Science: Book of abstracts of the 6th annual Congress of the German Society of Sport Science*. Köln: Sport and Buch Strauss, 2001. P. 453.
8. Hsu T.G., Hsu K.M., Lin H.Y., Hsiek S.S. The effect of moderate intensity running on lipid peroxidation // *2000 Pre-Olympic Congress*. Brisbane, Australia, 2000. P. 52.
9. Гаппаров М.М. Роль биохимии и физиологии в оценке потребностей современного человека в пищевых веществах и энергии // *Материалы VII Всероссийского конгресса «Оптимальное питание здоровье нации»*. М., 2005. С. 56–57.
10. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник : в 2 т. 2-е изд. Минск : Интерпрессервис, 2003. 953 с.
11. Цапок П.И., Галкин А.А. Хемилюминесцентный метод определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови // *Информативный листок № 175-98 Кировского ЦНТИ*. Киров, 1998. 3 с.
12. Арутюнян А.В., Прокопенко В.М., Евсюкова И.И., Косов М.Н. и др. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная активность у здоровых доношенных новорожденных детей // *Физиология человека*. 2001. Т. 27, № 3. С. 133–136.
13. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // *Лаб. дело*. 1985. № 11. С. 678–681.
14. *Медицинские лабораторные технологии : справочник / под ред. А.И. Карпищенко*. СПб. : Интермедтехника, 2002. 600 с.
15. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Н. Новгород, 2000. 24 с.
16. Сургай Е.Г. Коношенко С.В., Попичев М.И. Состояние перекисного окисления липидов плазмы крови и эритроцитарных мембран у футболистов различной квалификации // *Физиология человека*. 2004. Т. 30, № 6. С. 103–106.

References

1. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B. Vitamins in sport nutrition. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; 78 (3): 67–77. (in Russian)
2. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins as a mandatory component of sportsmen's balanced diet. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina [Exercise Therapy and Sports Medicine]*. 2013; 112 (4): 4–10. (in Russian)
3. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B. Use of vitamins in the nutrition of athletes. *Zhurnal Rossiyskoy assotsiatsii po sportivnoy meditsine i reabilitatsii bol'nykh i invalidov [Journal of Russian Association for Sport Medicine and Rehabilitation of Patients and the Disabled]*. 2010; (3): 36–46. (in Russian)
4. Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Rozhkova Y.A. Sport nutrition and modern approaches. *Voprosy dietologii [Problems of Dietology]*. 2014; 4 (1): 40–3. (in Russian)
5. Dorofeeva O.Ye. Biochemical indications of the blood in sportsmen of high class as the indicators of adaptation. *Fiziologichiy zhurnal [Journal of Physiology]*. 2004; 50 (3): 65–70. (in Ukrainian)
6. Goldhammer E., Goldberg Y., Tanchilevitch A., et al. The impact oxygen free radical activity (oxidative stress) on anaerobic threshold VO_{2max} , peak heart rate, and peak power output in highly trained competitive athletes. In: *European College of Sport Science: Book of abstracts of the 6th annual Congress of the European College of Sport Science, 15th Congress of the German Society of Sport Science*. Köln: Sport and Buch Strauss, 2001: 994.
7. Grousserd C., Rannou F., Machefer G., et al. Changes in plasma antioxidant status following a brief and intense anaerobic exercise. In: *European College of Sport Science: Book of abstracts of the 6th annual Congress of the German Society of Sport Science*. Köln: Sport and Buch Strauss, 2001: 453.
8. Hsu T.G., Hsu K.M., Lin H.Y., Hsiek S.S. The effect of moderate intensity running on lipid peroxidation. In: *2000 Pre-Olympic Congress*. Brisbane, Australia, 2000: 52.
9. Gapparov M.M. The role of biochemistry of physiology in evaluation of a human for the human beings of nutritional substances and energy. In: *Materials of all Russian congress «Optimal nutrition and health of the nation»*. Research Institute of Nutrition of the Russian Medical Academy of the Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, 2005: 57. (in Russian)
10. Kamyshnikov V.S. *Clinical biochemical diagnosis in two volumes, the second edition*. Minsk: Interpressservice, 2003: 953 p. (in Belarusian)
11. Tsapok P.I., Galkin A.A. Detection of oxidation of lipids in blood serum. In: *Information review N 175-98*. Kirov center of scientific and technical information. Kirov, 1998: 3 p. (in Russian)
12. Arutyunyan A.V., Prokhorenko V.M., Yevisikova I.I., Kosov M.N., et al. Free-one-radical oxidation and oxidant activity in healthy newborns. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2001; 27 (3): 133–6. (in Russian)
13. Dubinina Ye. Ye., Salnikova L.A., Yefimova L.F. Activity and isoenzymic spectrum of erythrocytes and human blood plasma. *Laboratornoe delo [Laboratory Investigations]*. 1985; (11): P. 678–81. (in Russian)
14. *Medical laboratory technologies*. In: A.I. Karpishchenko (ed.). Saint Petersburg: Intermedtechnology, 2002: 600 p. (in Russian)
15. Kontorshchikova K.N. Oxidation of lipids in norm and pathology. *Nizhny Novgorod*, 2000: 24 p. (in Russian)
16. Surgai Ye.G., Konoshenko S.V., Popichev S.V. Condition of peroxidation of lipids of blood plasma in football players of different qualification. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2004; 30 (6): 103–6. (in Russian)

Для корреспонденции

Выборная Ксения Валерьевна – научный сотрудник
лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-26
E-mail: dombim@mail.ru

Разумов А.Н.¹, Выборная К.В.², Погонченкова И.В.¹, Рожкова Е.А.¹, Акыева Н.К.³,
Клочкова С.В.³, Алексеева Н.Т.⁴, Никитюк Д.Б.²

Основные показатели физического развития и соматотипологические особенности мужчин старших возрастных групп

Main indicators
of physical development
and somatotypological
features of men
in older age groups

Razumov A.N.¹, Vybornaya K.V.²,
Pogonchenkova I.V.¹, Rozhkova E.A.¹,
Akyeva N.K.³, Klochkova S.V.³,
Alekseeva N.T.⁴, Nikityuk D.B.²

- 1 ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы
- 2 ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
- 3 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
- 4 ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
- 1 Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow
- 2 Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow
- 3 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
- 4 Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

В статье представлены антропометрические показатели 210 мужчин пожилого возраста (60 лет – 74 года), 108 мужчин старческого возраста (75–90 лет) и 125 долгожителей (в возрасте 90–98 лет) славянского этноса, проживающих в Москве и Московской области. Установлены достоверные различия основных антропометрических показателей между тремя возрастными группами по массе тела и индексу массы тела. Средние значения длины тела стоя (роста) в старческом возрасте меньше на 0,6% ($p > 0,05$) и у долгожителей достоверно меньше на 4,6%, чем у пожилых. Линейные размеры (диаметры) не имели статистически значимых отличий во всех возрастных группах. Средние показатели обхватных размеров свободных конечностей достоверно значимо отли-

Для цитирования: Разумов А.Н., Выборная К.В., Погонченкова И.В., Рожкова Е.А., Акыева Н.К., Клочкова С.В. и др. Основные показатели физического развития и соматотипологические особенности мужчин старших возрастных групп // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86. № 2. С. 32–39.

Статья поступила в редакцию 27.09.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Razumov A.N., Vybornaya K.V., Pogonchenkova I.V., Rozhkova E.A., Akyeva N.K., Klochkova S.V., et al. Main indicators of physical development and somatotypological features of men in older age groups. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2017; 86 (2): 32–39. (in Russian)

Received 27.09.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

чались в 3 группах, окружности талии и ягодич статистически значимо отличались только в группе долгожителей по сравнению с пожилыми. Средние показатели окружности груди в 3 возрастных группах статистически не отличались. Средние величины всех 8 кожно-жировых складок были достоверно ниже у долгожителей по сравнению с представителями пожилого возраста, тогда как в старческом возрасте достоверно значимо по сравнению с пожилыми были только кожно-жировые складки плеча спереди и сзади, предплечья, груди и голени. Соматотипологический анализ выявил разную частоту встречаемости соматотипов и преобладание 3 основных типов среди мужчин старших возрастных групп (пожилой и старческий возраст и период долгожительства) – грудной (18,5; 26,2 и 28,4%), брюшно-мускульный (20,1; 15,4 и 16,8%) и брюшной (20,8; 22,2 и 19,4%) соответственно. Выявлены особенности компонентного состава тела мужчин старших возрастных групп. Анализ данных состава тела выявил уменьшение средних показатели абсолютного содержания костного, жирового и мышечного компонентов тела от пожилого возраста к периоду долгожительства. Абсолютный показатель количества костной ткани в старческом возрасте ($7,9 \pm 0,3$ кг) не отличается, а в периоде долгожительства ($6,8 \pm 0,2$ кг) меньше в 1,18 раза ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте ($8,0 \pm 0,3$ кг). Абсолютный показатель количества жировой массы тела в старческом возрасте ($16,1 \pm 1,2$ кг) меньше в 1,09 раза ($p < 0,05$) и в периоде долгожительства ($12,5 \pm 1,0$ кг) меньше в 1,41 раза ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте ($17,6 \pm 1,4$ кг). Абсолютный показатель количества мышечной массы тела в старческом возрасте ($18,2 \pm 0,3$ кг) меньше в 1,17 раза ($p < 0,05$) и в периоде долгожительства ($16,3 \pm 0,2$ кг) меньше в 1,31 раза ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте ($21,3 \pm 0,2$ кг). Средние значения относительных показателей основных компонентов тела с возрастом претерпевают ряд изменений, которые отражаются в уменьшении количества костной и мышечной тканей и в увеличении жировой ткани.

Ключевые слова: тип телосложения, физическое развитие, антропометрия, биоимпедансометрия, мужчины пожилого возраста, мужчины старческого возраста, мужчины-долгожители

The article presents the anthropometric indicators of 210 old age men (aged 60–74 years), 108 elderly men (aged 75–90 years) and 125 long-liver men (aged 90–98 years) of the Slavic ethnic group, living in Moscow and Moscow region. Significant differences in basic anthropometric parameters have been established in body weight and body mass index between the three age groups. Average values of body height in elderly men were lower by 0.6% ($p > 0.05$), and in long-liver men were significantly lower by 4.6% than in old age men. Diameters did not have statistically significant differences in all age groups. Averages values of all circumferences of available limbs significantly differed in three age groups, averages values of waist and thigh circumference significantly differed only in the group of long-liver men and old age men. Averages values of breast circumference were not statistically different in three age groups. Average values of all eight skin-fat folds were significantly lower in long-liver men compared with old age men, whereas in elderly men only skin-fat folds of shoulder front and back, forearms, chest and lower leg were significantly less than in old age men. Somatotypological analysis revealed a different frequency of somatotype occurrence and the prevalence of 3 main types among men of older age groups (old age men, elderly men, long-liver men) – chest (18.5, 26.2 and 28.4%), abdominal-muscle (20.1, 15.4 and 16.8%) and abdominal (20.8, 22.2 and 19.4% respectively). Also the peculiarities of the component body composition of men of older age groups were revealed. Body composition analysis revealed a decrease in the average indicators of the absolute content of bone, fat and muscular body components from the old age to the period of longevity (long-liver men). Absolute content of bone tissue in elderly men (7.9 ± 0.3 kg) didn't differ and in the period of longevity (6.8 ± 0.2 kg) was less by 1.18 fold ($p < 0.05$) than in old age men (8.0 ± 0.3 kg). Absolute amount of body fat tissue in elderly men (16.1 ± 1.2 kg) was less by 1.09 fold ($p < 0.05$) and in long-liver men (12.5 ± 1.0 kg) was less by 1.41 fold ($p < 0.05$) than in old age men (17.6 ± 1.4 kg). Absolute amount of body muscle tissue in elderly men (18.2 ± 0.3 kg) was less by 1.17 fold ($p < 0.05$) and in the period of longevity (16.3 ± 0.2 kg) was less by 1.31 fold ($p < 0.05$) than in old age men (21.3 ± 0.2 kg). Average relative indicators of the major body components with aging undergo a number of changes, which are reflected in the reduction of quantity of bone and muscle tissue and increasing rates of adipose tissue.

Keywords: somatotype, physical development, anthropometry, bioimpedance, old age men, elderly men, long-liver men

В настоящее время повышение ценности человеческой жизни требует переноса центра внимания на индивидуальные особенности человека и предпосылки возникновения болезней [1]. В связи с изменяющимися условиями окружающей среды, экономическими и социальными условиями проживания наблюдается рост числа лиц старших возрастных групп в популяции [2, 3]. Данная категория людей требует к себе повышенного внимания как со стороны государства в целом, так и со стороны здравоохранения в частности. Для улучшения качества их жизни со стороны практической медицины требуется проводить своевременные медицинские осмотры, осуществлять контроль и консультации, своевременно оказывать медицинскую помощь при острых и хронических заболеваниях. Прикладная медицина существует как фундамент практической медицины, и ее

первоочередными задачами являются внедрение результатов научных исследований, которые служат отправной точкой для любого направления медицины [2, 3].

Изучение индивидуальных показателей физического развития и типологических особенностей популяции является одной из задач профилактического направления современной медицины и позволяет на ранних стадиях диагностировать заболевания и осуществлять их профилактику [4, 5]. Соматотипологическая диагностика является неотъемлемой составляющей в оценке физического развития и базовой характеристикой целостного организма, так как именно она служит прогностическим фактором ряда заболеваний, свойственных определенному типу конституции [6, 7].

Комплексная индивидуальная оценка физического развития человека требует специальных профессио-

нальных навыков и умений и больших временных затрат, поскольку комплекс обследований включает антропометрическое измерение, определение соматотипа и проведение оценки состава тела [8].

С возрастом происходит изменение всех антропометрических параметров. Изменение каждого показателя строго индивидуально и связано с такими факторами, как наличие ряда заболеваний у индивидуума, особенности питания, физической активности, социального и семейного положения, климатических условий проживания и пр. Адаптация организма к факторам внешней среды способствует формированию фенотипа, обеспечивающего целостность и оптимальные условия для его жизнедеятельности. Соматотипы расценивают как способы адаптации организма к окружающей среде [9, 10].

В старших возрастных группах (пожилой, старческий возраст и период долгожительства), кроме внутригрупповой вариабельности показателей физического развития и компонентного состава тела, в частности свойственных всем группам населения, выявляются еще и специфические межгрупповые изменения, характерные для старшего возраста [8]. Со стороны костной системы (опорно-двигательного аппарата) – это незначительное уменьшение костной массы тела (КМТ) в связи с процессами саркопении, остеоартропатии (хронические невоспалительные поражения суставов и суставных концов сочленяющихся костей), остеодинтрофии, возрастного остеопороза, старческой остеомаляции, рахита и других, которые существенно влияют на количество костного компонента тела (его редукцию) [8]. Со стороны мышечной системы наблюдается саркопения – атрофия мышечной ткани (редукция абсолютных показателей мышечной массы тела – ММТ) и снижение силы мышц [8]. Самое большое количество ММТ у мужчин и женщин наблюдается в 25 лет, к 50 годам потеря составляет 10% ММТ, к 80 годам – 30% ММТ. В среднем потеря ММТ составляет 1% в год после 35–40 лет [11]. Со стороны жировой ткани – это уменьшение общего количества жира, в том числе уменьшение значений величин всех кожно-жировых складок (КЖС), указывающее на уменьшение количества подкожного жира с возрастом [8]. Жировая ткань в норме составляет 15–20% от массы тела. С возрастом происходит уменьшение показателей безжировой массы тела (БМТ) и увеличение показателей жировой массы тела (ЖМТ); масса тела при этом либо остается на прежнем уровне, либо возрастает [11]. Оценка абсолютного и относительного содержания основных компонентов тела помогает объективно оценить метаболические процессы, происходящие в организме, в частности замедление обменных процессов с возрастом в старших возрастных группах.

Расширение знаний в этих фундаментальных областях науки поможет проводить профилактические мероприятия, а также осуществлять лечение болезней в старших возрастных группах индивидуально, что является приоритетной задачей современной медицины.

Цель исследования – выявить закономерности возрастной изменчивости основных антропометрических

показателей и компонентного состава тела, определяющих соматотип, у мужчин старших возрастных групп при переходе от пожилого возраста к периоду долгожительства в условиях относительной нормы.

Материал и методы

В рамках данного исследования были изучены особенности физического развития, компонентного состава тела и телосложения у 443 представителей 3 старших возрастных групп: мужчин пожилого (61–74 года, $n=210$) и старческого возраста (75–90 лет, $n=108$), а также долгожителей (старше 90 лет, $n=125$) – жителей Москвы и Московской области, славянского этноса. Средний возраст обследованных составил $80,3 \pm 2,7$ года, возрастной интервал обследованных – 61 год – 99 лет.

Проведено комплексное антропометрическое обследование по унифицированной методике [8] с использованием антропометрического и медицинского оборудования: медицинский ростомер, стандартные медицинские весы, скользящий металлический циркуль, прорезиненная сантиметровая лента и калипер. Измеряли 25 антропометрических показателей: массу тела, рост, 8 обхватных (окружности) и 7 линейных (диаметры) размеров, толщину 8 КЖС путем калиперометрии [8, 12]. Методом биоимпедансометрии с помощью прибора ABC-01 («Медасс», РФ) [13, 14] определяли компонентный состав тела, в частности абсолютные и относительные показатели мышечного и жирового компонентов. Содержание костного компонента рассчитывали по формуле J. Majeika (1921 г.) [15].

Соматотипирование мужчин проводили по схеме Галанта–Чтецова–Никитюка (1978) [7, 16], основанной на объективных диагностических признаках, по величинам определенных размеров тела. Эта схема позволяет переводить абсолютные значения измеренных признаков в баллы согласно разработанной нормативной таблице. Данная схема базируется на классической терминологии В.В. Бунака (1931) [12], в соответствии с которой различают грудной (Г), грудно-мышечный (Г-М), мышечно-грудной (М-Г), мышечный (М), мышечно-брюшной (М-Б), брюшно-мышечный (Б-М), брюшной (Б), грудно-брюшной (Г-Б), брюшно-грудной (Б-Г) и неопределенный (Н) соматотипы. Соматотип у мужчин определяется с помощью набора признаков, характеризующих развитие мышечного, костного и жирового (масса общего жира) компонентов массы тела. Для мышечного компонента измеряют 2 обхвата (предплечья и голени), проводят динамометрию правой и левой кисти и становую динамометрию, определяют (расчетным или приборным методом) количество мышечной ткани в организме. Для костного компонента измеряются 2 диаметра (запястья и лодыжки – в миллиметрах) и 2 обхвата (запястья и над лодыжками – в миллиметрах). Для жирового компонента – 4 толщины КЖС (спины, плеча спереди, живота и бедра – в миллиметрах) с последующим вычисле-

нием среднего показателя толщины КЖС, определяя (расчетным или приборным методом) количество жировой ткани в организме.

Статистическая обработка данных включала вычисление среднего арифметического и ошибки среднего; достоверность различий определяли методом доверительных интервалов.

Результаты и обсуждение

Антропометрические показатели, характеризующие физическое развитие мужчин пожилого и старческого возраста и долгожителей, представлены в табл. 1.

Установлены различия в основных антропометрических показателях между тремя возрастными группами. В возрастные периоды от пожилого до периода долгожительства наблюдается редукция массы тела, уменьшение средних показателей роста (длина тела стоя) и индекса массы тела (ИМТ). Средние значения показателей роста в старческом возрасте по сравнению с пожилым незначительно меньше (на 0,6%, $p>0,05$),

а в период долгожительства меньше на 4,6% ($p<0,05$) по сравнению с пожилым, что можно объяснить типичными изменениями опорно-двигательного аппарата на поздних стадиях онтогенеза (уплощение межпозвоночных дисков, увеличение выраженности лордозов и кифозов и пр.). Средние значения показателей массы тела в старческом возрасте меньше на 4% ($p<0,05$), а в период долгожительства – на 14,7% ($p<0,05$) по сравнению с пожилым возрастом, что связано с редукцией общего количества жировой, мышечной и костной ткани тела с возрастом. Средние значения ИМТ в старческом возрасте меньше на 2,8% ($p<0,05$) и у долгожителей меньше на 6,5%, чем у пожилых ($p<0,05$).

Все измеренные линейные размеры статистически значимо не различались ($p>0,05$); это объясняется тем, что костные структуры менее всего претерпевают изменения с возрастом, а показатели поперечных диаметров менее всего склонны к изменениям в процессе инволюции по сравнению с мягкими тканями. Ширина плеч в старческом возрасте и периоде долгожительства отличается от пожилого возраста меньшими показателями на 4,1% (оба показателя), ширина таза – на 1,0 и 0,7%,

Таблица 1. Сравнительная характеристика антропометрических показателей физического развития мужчин старших возрастных групп ($M\pm m$)

Параметры	Возрастная группа		
	пожилой возраст ($n=210$)	старческий возраст ($n=108$)	долгожители ($n=42$)
<i>Основные антропометрические параметры</i>			
Рост, см	174,0±0,5	173,0±0,3	166,0±0,4*
Масса тела, кг	74,8±0,3	71,8±0,4*	63,8±0,5*
Индекс массы тела, кг/см ²	24,7±0,1	24,0±0,1*	23,1±0,2*
<i>Диаметры, см</i>			
Плеча	36,7±0,2	35,2±0,1	35,2±0,1
Таза	28,6±0,2	28,3±0,1	28,8±0,1
Дистальный плеча	7,7±0,03	6,8±0,03	6,5±0,03
Дистальный предплечья	5,9±0,04	5,6±0,03	5,2±0,04
Дистальный бедра	10,8±0,04	9,9±0,03	9,8±0,08
Дистальный голени	9,6±0,70	8,8±0,04	8,8 ±0,07
<i>Обхватные размеры, см</i>			
Плеча	32,7±0,2	29,6±0,1*	28,2±0,1*
Запястья	16,6±0,1	16,2± 0,1*	15,0±0,1*
Бедра	52,0±0,4	46,8±0,2*	44,2±0,3*
Голени	36,5±0,2	34,0±0,1*	33,0±0,2*
Над лодыжками	35,1±0,1	34,3±0,2*	33,5±0,1*
Груди	88,7±0,2	88,5±0,2	88,8 0,4
Талии	79,1±0,4	77,3±0,4	73,8±0,5*
Ягодиц	82,3±0,3	80,4±0,3	76,0±0,4*
<i>Кожно-жировые складки, мм</i>			
Плеча спереди	12,7±0,2	11,5±0,1*	10,2±0,2*
Плеча сзади	14,3±0,2	13,6±0,2*	11,5±0,3*
Предплечья спереди	8,9±0,1	8,1±0,1*	7,5±0,2*
Спины	11,3±0,2	11,0±0,1	10,3±0,2*
Груди	12,5±0,2	11,2±0,1*	10,2±0,4*
Живота	25,0±0,5	24,6±0,2	22,6±0,4*
Бедра	18,3±0,4	17,9±0,2	16,2±0,3*
Голени	14,6±0,2	12,4±0,1*	12,3±0,2*

* – статистически значимые отличия ($p<0,05$) от показателя лиц пожилого возраста.

диаметр плеча дистальный – на 11,7 и 15,6%, диаметр предплечья дистальный – на 5,1 и 11,9%, диаметр плеча дистальный – на 8,3 и 9,3% соответственно, диаметр дистальный голени – меньше на 8,3% (оба показателя).

Обхватные размеры свободных верхних и нижних конечностей достоверно различаются ($p < 0,05$): плеча меньше в старческом возрасте на 9,5% и у долгожителей – на 13,8% по сравнению с пожилым возрастом; запястья – на 2,4 и 9,6%, бедра – на 10 и 15%, голени – на 6,8 и 9,6%, над лодыжкой – на 2,3 и 4,6% соответственно, что обусловлено общими морфологическими изменениями мягких тканей – жировой ткани и скелетной мускулатуры и их неизбежной редукцией с возрастом. Окружность талии – на 2,3% ($p > 0,05$) и 6,7% ($p < 0,05$) и ягодиц – на 2,3% ($p > 0,05$) и 7,7% ($p < 0,05$) меньше в старческом возрасте и у долгожителей соответственно по сравнению с пожилым возрастом. Окружность грудной клетки практически не изменяется на протяжении рассматриваемого интервала времени.

Средняя величина толщины КЖС на передней поверхности плеча в старческом возрасте меньше на 9,4% ($p < 0,05$) и у долгожителей меньше на 19,7 ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте, КЖС на задней поверхности плеча меньше на 4,9 ($p < 0,05$) и 19,6% ($p < 0,05$), КЖС на внутренней поверхности предплечья меньше на 9,0 ($p < 0,05$) и 15,7% ($p < 0,05$), КЖС на спине меньше на 2,7 ($p > 0,05$) и 8,8% ($p < 0,05$), КЖС на груди меньше на 10,4 ($p < 0,05$) и 18,4% ($p < 0,05$), КЖС на животе меньше на 1,6 ($p > 0,05$) и 9,6% ($p < 0,05$), КЖС на бедре меньше на 2,2 ($p > 0,05$) и 11,5% ($p < 0,05$) и голени – на 15,1 ($p < 0,05$) и 15,8% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с размерами КЖС у мужчин пожилого возраста.

Анализ данных состава тела выявил, что средние показатели абсолютного содержания костного, жирового и мышечного компонентов тела с возрастом уменьшаются (рис 1). Так, абсолютное количество КМТ в старческом возрасте ($7,9 \pm 0,3$ кг) не отличается, а в пе-

риоде долгожительства ($6,8 \pm 0,2$ кг) меньше в 1,18 раза ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте ($8,0 \pm 0,3$ кг). Абсолютное количество ЖМТ в старческом возрасте ($16,1 \pm 1,2$ кг) меньше в 1,09 раза ($p < 0,05$) и в периоде долгожительства ($12,5 \pm 1,0$ кг) меньше в 1,41 раза ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте ($17,6 \pm 1,4$ кг). Абсолютное количество ММТ в старческом возрасте ($18,2 \pm 0,3$ кг) меньше в 1,17 раза ($p < 0,05$) и в периоде долгожительства ($16,3 \pm 0,2$ кг) меньше в 1,31 раза ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте ($21,3 \pm 0,2$ кг).

Средние значения относительных показателей состава тела мужчин с возрастом претерпевают ряд изменений, которые отражаются в уменьшении показателей костного и мышечного компонента и увеличении показателей жирового компонента. Относительный показатель КМТ в старческом возрасте ($12 \pm 0,2\%$) меньше в 1,10 раза ($p < 0,05$) и в возрасте долгожительства ($9,3 \pm 0,1\%$) меньше в 1,42 раза ($p < 0,05$) чем в пожилом возрасте ($13,2 \pm 0,2\%$). Относительный показатель ЖМТ у мужчин в старческом возрасте ($29,0 \pm 1,2\%$) не отличается, а в возрасте долгожительства ($30,9 \pm 1,14\%$) больше в 1,42 раза ($p < 0,05$), чем у лиц пожилого возраста ($28,9 \pm 1,1\%$). Относительный показатель ММТ в старческом возрасте ($33,7 \pm 0,4\%$) меньше в 1,19 раза ($p < 0,05$) и в возрасте долгожительства ($25,2 \pm 0,2\%$) меньше в 1,59 раза ($p < 0,05$), чем в пожилом возрасте ($40 \pm 0,7\%$).

Полученные нами данные показывают, что нарастающая с возрастом редукция костной, жировой и мышечной ткани в старших возрастных группах влияет как на показатели общей массы тела, так и на его компонентный состав (см. рис. 1).

На рис. 2 представлено распределение мужчин пожилого, старческого возраста и долгожителей по типам конституции в обследованной популяционной выборке.

Соматотипирование показало, что у мужчин старших возрастных групп не наблюдалось существенных

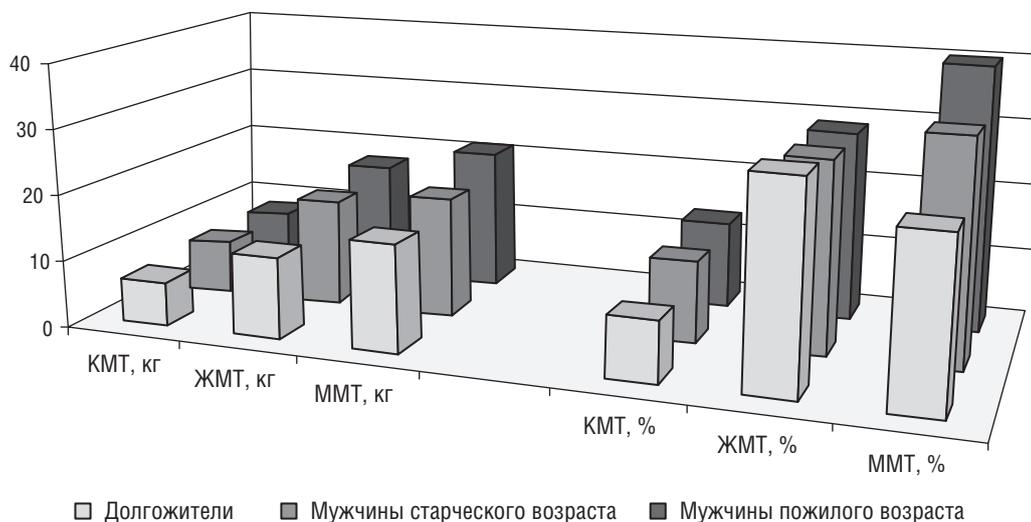


Рис. 1. Абсолютные и относительные значения показателей основных компонентов тела мужчин старших возрастных групп

Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

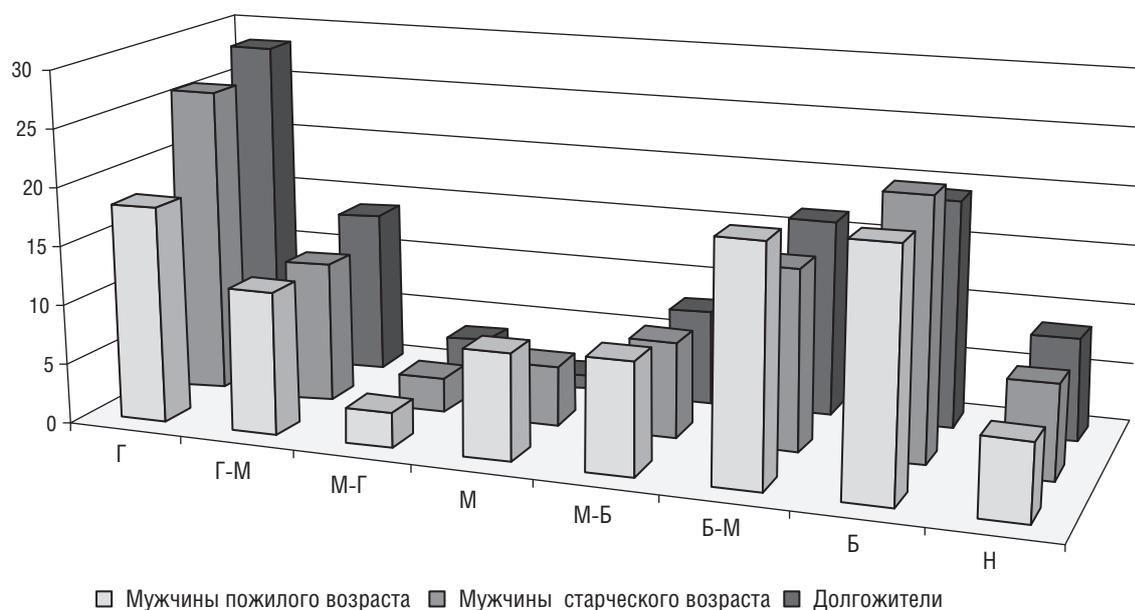


Рис. 2. Распределение мужчин по типам конституции в старших возрастных группах, %

Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

различий в соотношении соматических типов в популяции. Это соответствует мнению исследователей о том, что на протяжении постнатального онтогенеза соматотип не претерпевает значительных изменений, может переходить только в соседние смежные типы, и не может изменяться радикально [6, 10]. Согласно полученным нами данным в обследованной популяции в пожилом, старческом возрасте и возрасте долгожительства преобладали 3 соматических типа – Г (18,5; 26,2 и 28,4%), Б-М (20,1; 15,4 и 16,8%) и Б (20,8; 22,2 и 19,4%) соответственно. Минимально представлен М-Г тип (3,1; 3,0 и 3,4% соответственно). Остальные соматотипы занимали промежуточное положение: Г-М – 12,2; 12 и 14%; М-Б – 9,6; 8,2 и 8%; М – 9,2; 5 и 1,2%; Н – 6,5; 8 и 8,8% соответственно в пожилом, старческом возрасте и периоде долгожительства. Наблюдается увеличение носительства грудного соматотипа с одновременным снижением встречаемости мускульного соматотипа. Такие данные были прогнозируемы в связи с характерными особенностями физического статуса мужчин старших возрастных групп, среди которых крайне редки случаи выявления М, М-Г и М-Б соматотипов, которые характеризуются высоким содержанием мышечного и костного компонентов тела. Ведь чаще всего индивидуальные особенности старения проявляются процессами астенизации и уменьшением содержания мягких тканей, что соответствует характеристикам Г соматотипа, либо увеличением содержания жирового компонента тела, что является признаком Б и Б-М соматотипов.

Сравнение мужской и ранее обследованной нами женской популяции [17] тех же возрастных групп позволило выявить некоторые особенности и различия в ан-

тропометрических показателях и показателях состава тела. Показатели роста, массы тела и ИМТ имеют тенденцию к уменьшению от пожилого возраста к периоду долгожительства у обоих полов. Абсолютные значения данных показателей выше у мужчин, чем у женщин. Как у мужчин, так и у женщин значения костных диаметров не претерпевают значительных изменений с переходом от пожилого возраста к периоду долгожительства. Следует заметить, что большинство средних диаметров имеют схожие значения у обоих полов, кроме величины ширины плеч, которая у мужчин больше, чем у женщин во всех возрастных группах.

Из обхватных размеров следует отметить большие значения средних показателей окружности бедра в самой широкой его части и окружности ягодиц у женщин по сравнению с мужчинами. Значения всех 8 КЖС больше в старших возрастных группах у женщин по сравнению с мужчинами.

У мужчин старших возрастных групп выявлено большее содержание жирового компонента тела по сравнению с женщинами и, напротив, меньшее содержание мышечного компонента. Абсолютные показатели массы костной ткани у обоих полов практически не различаются, однако в процентном соотношении относительная масса костной ткани меньше у мужчин, чем у женщин.

Заключение

Таким образом, проведенный нами комплекс исследований позволил получить нормативные характеристики физического развития мужчин старших возрастных

групп (пожилой, старческий возраст и период долгожительства) и определить особенности состава тела и соматотипы в этих возрастных группах.

С возрастом в процессе жизнедеятельности отмечается достоверная вариабельность антропометрических показателей и параметров состава тела. В процессе старения (от пожилого возраста до возраста долгожительства) наблюдается редукция массы тела, умень-

шение параметров роста, ИМТ, ширины плеч и таза, окружностей груди, талии и бедер, диаметров и обхватных размеров свободных конечностей, средних величин толщины КЖС.

Полученные в ходе исследования результаты дополняют данные литературы, которые могут быть использованы для диагностики и иметь прогностическое значение в общей и частной медицине.

Сведения об авторах

Разумов Александр Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы

E-mail: mnpdsm@zdrav.mos.ru

Выборная Ксения Валерьевна – научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: dombim@mail.ru

Погонченкова Ирэна Владимировна – доктор медицинских наук, директор ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы

E-mail: mnpdsm@zdrav.mos.ru

Рожкова Елена Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией клинической фармакологии и антидопингового контроля ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы

E-mail: erozhcova@yandex.ru

Акыева Наргузель Курбановна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E-mail: guzelka190565@mail.ru

Клочкова Светлана Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E-mail: swetlana.chava@yandex.ru

Алексеева Наталия Тимофеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

E-mail: alexevant@list.ru

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

E-mail: dimitrynik@mail.ru

Литература

1. Никитюк Б.А. Конституция человека // Новости спортивной и медицинской антропологии: ежекварт. науч.-информ. сб. ГЦОЛИФК. М., 1991. № 4. 149 с.
2. Владимиров Д.Г. Старшее поколение как фактор экономического развития России // Социол. исслед. 2004. № 4. С. 57–60.
3. Осколкова О. Старение населения в странах ЕС // Мировая экономика и международные отношения. 1999. № 10. С. 74–88.
4. Зуев Е.Г. Соматотипологические особенности мужчин зрелого возраста с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2009. 23 с.
5. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В., Николаева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. Красноярск: Версо, 2007. 173 с.
6. Puder J.J., Schindler C., Zahner L., Kriemler S. Adiposity, fitness and metabolic risk in children: A cross-sectional and longitudinal study // Int. J. Pediatr. Obes. 2011. Vol. 6, N 2-2. P. e297–e306.
7. Никитюк Б.А., Чтецов В.П. Морфология человека. М.: МГУ, 1990. 344 с.
8. Петухов А.Б., Никитюк Д.Б., Сергеев В.Н. Медицинская антропология: анализ и перспективы развития в клинической практике / под общ. ред. Д.Б. Никитюка. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015. 525 с.
9. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Адаптация и конституция человека. Новосибирск: Наука, 1986. 119 с.
10. Шарайкина Е.Н. О неопределенном соматотипе // Сб. науч. тр. «Актуальные проблемы морфологии». Красноярск, 2004. С. 284–285.
11. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Особенности телостроения у женщин различного возраста // Боль, суставы, позвоночник. 2013. № 4. С. 13–18.
12. Тутельян В.А., Гаппаров М.М.Г., Батулин А.К. и др. Использование метода комплексной антропометрии в клинической практике для оценки физического развития и пищевого статуса здорового и больного человека. М.: Арес. 2008. 47 с.
13. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
14. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Чава С.В., Миннибаев Т.Ш. Реализация антропометрического подхода в клинической медицине // Вестн. антропологии. 2013. № 3 (25). С. 37–43.

15. Matiegka J. The testing of physical efficiency // *Am. J. Phys. Anthropol.* 1921. Vol. 4, N 3. P. 45–59.
16. Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Хайруллин Р.М., Миннибаев Т.Ш. и др. Антропометрический метод и клиническая медицина // *Журн. анатомии и гистопатологии.* 2013. Т. 2, № 2. С. 10–14.
17. Разумов А.Н., Выборная К.В., Погонченкова И.В., Рожкова Е.А. и др. Особенности некоторых показателей физического развития и частота встречаемости отдельных соматических типов женщин старших возрастных групп // *Вопр. питания.* 2016. Т. 85, № 5. С. 22–27.

References

- Nikitiuk B.A. Human Constitution. *Novosti sportivnoi mediciny i antropologii* [News of Sports and Medical Anthropology]. Moscow: GTSOLIFK, 1991; 4: 149 p. (in Russian)
- Vladimirov D.G. The older generation as a factor of economic development of Russia. *Sotsiologicheskie issledovaniya* [Social Studies]. 2004; 4: 57–60. (in Russian)
- Oskolkova O. The aging population in the EU. *Mirovaya ekonomika i mejdunarodnie otnosheniya* [World Economy and International Relations]. 1999; 10: 74–88. (in Russian)
- Zueva E.G. Somatotypological especially men of mature age with degenerative-dystrophic diseases of the spine: Diss. Tyumen, 2009: 23. (in Russian)
- Nikolaev V.G., Nikolaeva N.N., Sindeeva L.V., et al. The anthropological examination in clinical practice. Krasnoyarsk: Verso, 2007: 173 p. (in Russian)
- Puder J.J., Schindler C., Zahner L., Kriemler S. Adiposity, fitness and metabolic risk in children: A cross-sectional and longitudinal study. *Int J Pediatr Obes.* 2011; 6 (2-2): e297–306.
- Nikitiuk B.A., Chtetsov V.P. The morphology of the human. Moscow: MGU, 1990: 344 p. (in Russian)
- Petukhov A.B., Nikitiuk D.B., Sergeev V.N. Medical Anthropology: analysis and prospects for development in clinical practice. Moscow: Medpraktika-M, 2015: 525 p. (in Russian)
- Kaznacheev V.P., Kaznacheev S.V. Adaptation and the constitution of the person. Novosibirsk: Nauka, 1986: 119 p. (in Russian)
- Sharaykina E.N. About indefinite somatotype. In: *Sbornik nauchnih trudov «Aktual'nie problem morfologii»* [Collection of scientific papers «Actual problems of morphology»]. Krasnoyarsk, 2004: 284–5. (in Russian)
- Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I. Features build of body in women of different ages. *Bol', sustavi, pozvonochnik* [The Pain, Joints, Spine]. 2013; 4 (12): 13–8. (in Russian)
- Tutelian V.A., Gapparov M.M.G., Baturin A.K., et al. The use of a complex of anthropometry in clinical practice to assess the physical development and nutritional status of healthy and sick person. Moscow: Ares, 2008: 47 p. (in Russian)
- Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., et al. Bioimpedance analysis of the human body. Moscow: Nauka, 2009: 392 p. (in Russian)
- Tutelian V.A., Nikitiuk D.B., Nikolenko V.N., Chava S.V., et al. Implementation of anthropometric approach in clinical medicine. *Vestnik antropologii* [Journal of Anthropology]. 2013; 3 (25): 37–43. (in Russian)
- Matiegka J. The testing of physical efficiency. *Am J Phys Anthropol.* 1921; 4 (3): 45–59.
- Nikitiuk D.B., Nikolenko V.N., Khairullin R.M., Minnibaev T.S., et al. Anthropometric method and clinical medicine. *Jurnal anatomii i gistopatologii* [Anatomy and Histopathology Journal]. 2013; 2: 10–4. (in Russian)
- Razumov A.N., Vybornaya K.V., Pogonchenkova I.V., Rozhkova E.A., et al. Characteristics of some indicators of physical development and frequency of occurrence of certain somatotypes of women in older age groups. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (5): 22–7. (in Russian)

Для корреспонденции

Шестопапов Александр Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
 Адрес: 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
 Телефон: (495) 287-65-70
 E-mail: al-shest@yandex.ru

Шестопапов А.В.^{1, 2}, Полевиченко Е.В.^{1, 2}, Ковалева А.М.³, Борисенко О.В.², Румянцев С.А.^{1, 2}, Румянцев А.Г.^{1, 2}

Гуморальная регуляция пищевого статуса у детей

Humoral regulation of nutritional status in children

Shestopalov A.V.^{1, 2}, Polevichenko E.V.^{1, 2}, Kovaleva A.M.³, Borisenko O.V.², Rummyantsev S.A.^{1, 2}, Rummyantsev A.G.^{1, 2}

- ¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
- ² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
- ³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
- ¹ Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
- ² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
- ³ Rostov State Medical University

Цель исследования – изучение особенностей показателей инсулинорезистентности, уровней адипокинов, миокинов и метаболитов коллагена I типа у детей, находящихся в детских домах (ДД) и социально-реабилитационных центрах (СРЦ). Обследованы 69 детей в возрасте 7–12 лет. В 1-ю группу вошли 20 детей, находящихся в СРЦ, во 2-ю – 16 детей, проживающих в ДД, в контрольную – 33 ребенка 1–2-й групп здоровья из благополучных семей. Средняя длительность пребывания детей в СРЦ составила 1,0 (0,5–2,5) мес, в ДД – 38 (22–44) мес. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. Определены антропометрические показатели, концентрации в сыворотке крови глюкозы, глюкозо-оксидазным методом, инсулина, кортизола, лептина, адипонектина, резистина, апелина, миостатина, метаболитов коллагена методом иммуноферментного анализа. Дети, оставшиеся без попечения родителей, имели достоверно более низкие антропометрические показатели по сравнению с контрольной группой. Особенно низкие показатели отмечены у детей из 1-й группы, которые статистически значимо отставали от сверстников контрольной группы в росте, массе тела, окружности груди и индексе массы тела. У детей из СРЦ по сравнению с контрольной группой выявлены более высокие значения индекса инсулиноре-

Для цитирования: Шестопапов А.В., Полевиченко Е.В., Ковалева А.М., Борисенко О.В., Румянцев С.А., Румянцев А.Г. Гуморальная регуляция пищевого статуса у детей // *Вопр. питания*. 2017. Т. 86. № 2. С. 40–46.

Статья поступила в редакцию 11.11.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Shestopalov A.V., Polevichenko E.V., Kovaleva A.M., Borisenko O.V., Rummyantsev S.A., Rummyantsev A.G. Humoral regulation of nutritional status in children. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (2): 40–6. (in Russian)

Received 11.11.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

зистентности ($3,33 \pm 0,49$ vs $2,29 \pm 0,29$, $p < 0,05$), уровня кортизола ($405,21 \pm 38,21$ vs $313,08 \pm 25,97$ нмоль/л, $p > 0,05$), изменения содержания адипокинов ($p < 0,05$) – снижение уровня лептина ($5,35 \pm 1,55$ vs $14,00 \pm 3,10$ нг/мл) и повышение уровня апелина ($4,07 \pm 0,82$ vs $2,19 \pm 0,41$ нг/мл), а также более высокие ($p < 0,05$) уровни миостатина ($183,95 \pm 16,3$ vs $116,4 \pm 9,4$ нг/мл) и С-концевого телопептида коллагена I типа ($1,11 \pm 0,11$ vs $0,72 \pm 0,08$ нг/мл). У детей из ДД по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие уровни инсулина ($5,04 \pm 0,69$ vs $11,3 \pm 1,12$ мкМЕ/мл, $p < 0,05$) на фоне высокой инсулинорезистентности: значение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR составило $1,01 \pm 0,16$. В группе воспитанников ДД выявлены еще более выраженное снижение концентрации лептина ($2,69 \pm 0,4$ нг/мл), снижение уровня резистина ($4,99 \pm 0,32$ vs $7,16 \pm 0,70$ нг/мл, $p < 0,05$), повышение ($p < 0,05$) концентраций апелина ($3,53 \pm 0,67$ нг/мл), миостатина ($181,17 \pm 10,2$ нг/мл) и С-концевого телопептида коллагена I типа ($2,70 \pm 0,22$ нг/мл). Таким образом, у детей, оставшихся без попечения родителей, имеется комплекс особенностей гормональной и цитокиновой регуляции, которые делают особенно актуальной профилактику расстройств пищевого поведения и формирование здорового образа жизни у этих детей.

Ключевые слова: адипокины, миокины, пищевое поведение, дети

The purpose of the research was the investigation of the characteristics of insulin resistance, levels of adipokines, myokines and collagen metabolites type I in children in orphanages and social rehabilitation centers (SRC). The study involved 69 children aged 7–12 years. The first group consisted of 20 children from SRC, the second – 16 children living in orphanages, control group included 33 children (1–2 health groups) from wealthy families. The average length of stay of children in SRP was 1.0 (0.5–2.5) month, in orphanages – 38 (22–44) months. The groups were comparable in age and sex. Anthropometric indices were determined, in blood serum glucose concentration was measured by glucose oxidase method, blood serum level of insulin, cortisol, leptin, adiponectin, resistin, apelin, myostatin, collagen metabolites were determined by ELISA. Children from orphanages and SRC had significantly lower anthropometric indices in comparison with the control group. Particularly low parameters were observed in children from SRP, which in growth, body weight, chest circumference and body mass index significantly lagged behind the control group peers. The children from SRP as compared with the control group revealed higher insulin resistance index (3.33 ± 0.49 vs 2.29 ± 0.29 , $p < 0.05$) and cortisol level (405.21 ± 38.21 vs 313.08 ± 25.97 nmol/l, $p > 0.05$). There were changes ($p < 0.05$) in blood serum content of adipokines – reduced leptin level (5.35 ± 1.55 vs 14.00 ± 3.10 ng/ml) and increased apelin level (4.07 ± 0.82 vs 2.19 ± 0.41 ng/ml), as well as higher levels ($p < 0.05$) of myostatin (183.95 ± 16.3 vs 116.4 ± 9.4 ng/ml) and C-terminal telopeptide of type I collagen (1.11 ± 0.11 vs 0.72 ± 0.08 ng/ml). The children in orphanages compared with the control group had lower levels of insulin (5.04 ± 0.69 vs 11.3 ± 1.12 μ IU/ml), high insulin sensitivity – HOMA-IR was 1.01 ± 0.16 . The children in orphanages have even more pronounced reduction in leptin concentration (2.69 ± 0.4 ng/ml), a decrease of resistin (4.99 ± 0.32 vs 7.16 ± 0.70 ng/ml, $p < 0.05$), increased concentration ($p < 0.05$) of apelin (3.53 ± 0.67 ng/ml), myostatin (181.17 ± 10.2 ng/ml) and C-terminal telopeptide of type I collagen (2.70 ± 0.22 ng/ml). Features of hormone and cytokine regulation of metabolism make it particularly urgent to prevent disorders of eating behavior and to promote a healthy lifestyle among children left without parental care.

Keywords: adipokines, myokines, eating behavior, children

Серьезную социально-медицинскую проблему составляет состояние здоровья детей, оставшихся без попечения родителей. Так, среди них доля здоровых и практически здоровых составляет лишь 38,1%, что вдвое ниже общепопуляционных значений [1].

Нарушения пищевого поведения рассматриваются как один из видов патологической адаптации. Психотравмирующие события детства в 4–6 раз повышают риск развития ожирения во взрослом возрасте. У детей, перенесших психологическое и физическое насилие или его угрозу, риск ожирения возрастает в 2 раза.

В анамнезе у лиц с ожирением часто отмечается ранняя потеря или алкоголизм родителей [2]. В свою очередь, нарушения пищевого поведения являются факторами риска развития метаболического синдрома [3].

Адипокины, выделяемые жировой тканью, играют ключевую роль в регуляции обменных процессов как в физиологических условиях, так и при ряде заболеваний [4]. Так, уровень лептина в крови коррелирует с массой тела и количеством жировой ткани, и его низкий уровень характерен для детей с нутритивным дефицитом [5]. Изменения продукции адипонектина и резис-

тина связаны с патогенезом инсулинорезистентности [4]. Апельин тормозит адипогенез в преадипоцитах [6] и в то же время является фактором, предотвращающим развитие гипертрофии миокарда и его сократительной дисфункции [7]. В миокарде и в скелетных мышцах экспрессируется миокин миоостатин, который ингибирует миогенез и, в свою очередь, может активировать адипогенез в мезенхимальных стволовых клетках [8, 9]. Известно также, что миоостатин активирует процессы фиброза и ингибирует процессы остеогенеза [10]. Учитывая тесную взаимосвязь регуляции развития костно-мышечной системы и жировой ткани, представляется актуальным выявить взаимосвязь между показателями инсулинорезистентности и особенностями метаболизма мезенхимальных тканей у детей, оставшихся без попечения родителей.

Целью исследования стало изучение особенностей показателей инсулинорезистентности, уровней адипокинов, миокинов и метаболитов коллагена I типа у детей, находящихся в детских домах (ДД) и социально-реабилитационных центрах (СРЦ).

Материал и методы

В исследовании, с согласия законных представителей, приняли участие 69 детей в возрасте 7–12 лет, проживающих в Ростовской области. В исследование не вошли дети с ожирением и избыточной массой тела. Все дети были распределены на 3 группы: 1-я группа (1-я основная) – 20 детей, находящихся в СРЦ, 2-я группа (2-я основная) – 16 детей, проживающих в ДД и 3-я группа (контрольная) – 33 ребенка 1–2-й групп здоровья из благополучных семей. Средняя длительность пребывания детей в СРЦ составила 1,0 (0,5–2,5) мес, в ДД – 38 (22–44) мес. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

У всех детей в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание продуктов дифференцировки мезенхимальных тканей: лептина (Leptin ELISA, DBC, Канада), адипонектина

(Human Adiponectin ELISA, BioVendor, США), резистина (Human Resistin ELISA, BioVendor, США), апеллина (Apelin-12, Phoenix Pharmaceuticals, США), миоостатина (Myostatin ELISA, BioVendor, США), метаболитов коллагена – пропептида С-конца коллагена C1CP (C1CP ELISA Kit, BCM Diagnostics, США), С-концевого телопептида коллагена I типа – CrossLaps (CrossLaps ELISA, BioVendor, США). Для оценки гормональной регуляции метаболических процессов у всех участников исследования в сыворотке крови определяли содержание глюкозы глюкозооксидазным методом, а также инсулина (DRG Insulin ELISA, США) и кортизола (Стероид ИФА-кортизол, «Алкор Био», Россия) методом ИФА. Индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) рассчитывали по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Исследуемые антропометрические показатели включали рост, массу тела, окружность груди, индекс массы тела (ИМТ).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Статистика (StatSoft Inc., США, версия 6.1). Для оценки статистической значимости различий между изучаемыми группами детей использовали критерий Манна–Уитни и дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с дальнейшим анализом методом множественных парных сравнений. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показывают, что дети, находящиеся в СРЦ и ДД, характеризуются статистически значимо более низкими антропометрическими показателями по сравнению с детьми из благополучных семей (табл. 1).

Таблица 1. Антропометрические показатели детей [(M±m, Me (25; 75))]

Показатель	Дети из СРЦ (n=20)	Дети из ДД (n=16)	Дети из СРЦ и ДД (n=36)	Контроль (n=33)
Возраст, годы	9,84±0,32 9,0 (9,0; 11,0)	10,13±0,33 10,0 (9,0; 11,0)	9,97±0,22 10,0 (9,0; 11,0)	9,61±0,30 9,0 (8,0; 11,0)
Пол, М/Ж	12/8	10/6	22/14	17/16
Рост, см	131,3±1,7* 134,0 (125,0; 135,0)	138,0±2,1 135,5 (129,5; 149,5)	134,4±1,6* 134,0 (127,5; 142,5)	140,0±2,0 142,0 (134,0; 145,0)
Масса тела, кг	28,3±1,3* 27,1 (24,7; 30,0)	32,0±1,6 32,0 (26,5; 38,0)	29,9±1,0* 28,0 (25,0; 33,5)	39,0±2,2 33,0 (30,0; 49,0)
Окружность груди, см	64,0±1,2* 63,0 (62,0; 66,0)	66,0±1,1** 65,5 (62,0; 69,5)	64,9±0,8 63,5 (62,0; 67,5)	69,4±1,6 65,0 (62,0; 74,0)
Индекс массы тела, кг/м ²	16,30±2,02* 16,01 (14,95; 16,94)	16,67±1,39* 16,5 (15,6; 17,6)	16,46±0,29* 16,18 (15,27; 17,38)	19,22±3,84 19,2 (16,7; 22,1)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – статистически значимое отличие (p<0,05) от показателя детей контрольной группы; ** – статистически значимое отличие (p<0,05) от показателя детей 1-й группы (из СРЦ). Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

Таблица 2. Показатели инсулинорезистентности у детей [$M \pm m$, Me (25; 75)]

Показатель	Нормальные значения	Дети из СРЦ (n=20)	Дети из ДД (n=16)	Дети из СРЦ и ДД (n=36)	Контроль (n=33)
Кортизол, нмоль/л	150–660	405,21±38,21 371,18 (288,74; 480,81)	303,88±17,15** 297,2 (265,94; 363,6)	360,17±23,85 336,32 (269,97; 400,95)	313,08±25,97 305,52 (167,48; 407,84)
Инсулин, мкМЕ/мл	2–25	13,96±1,98 12,39 (8,96; 15,47)	5,04±0,69*, ** 4,51 (3,79; 6,05)	10,00±1,35 8,73 (4,61; 12,86)	11,3±1,12 10,58 (8,45; 13,55)
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,6	5,15±0,31*	4,89±0,07	5,03±0,20*	4,25±0,22
НОМА-IR	До 2,7	3,33±0,49* 2,91 (2,12; 3,76)	1,01±0,16*, ** 0,97 (0,79; 1,3)	2,34±0,33 1,91 (0,94; 2,99)	2,29±0,29 2,18 (1,17; 2,94)

Особенно низкие показатели отмечены у детей из 1-й группы, которые в среднем достоверно отставали от сверстников контрольной группы в росте, массе тела, окружности груди, ИМТ.

В группе детей из ДД антропометрические показатели приближались к таковым контрольной группы. Различия в показателях роста, массы тела, окружности груди в сравнении с детьми контрольной группы не достигали уровня статистической значимости. Вместе с тем сохранялось выраженное достоверное снижение ИМТ.

Анализ показателей гормональной регуляции и инсулинорезистентности показал, что дети из группы СРЦ характеризовались достоверно более высокими показателями уровня глюкозы в крови и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

При этом следует обратить внимание, что значение НОМА-IR у детей 1-й основной группы (СРЦ) был выше порогового значения инсулинорезистентности, определенного в популяционных исследованиях [11]. Как правило, повышенный индекс НОМА-IR выявляется у детей с ожирением и сочетается с повышением уровней триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови. В связи с этим НОМА-IR у детей имеет высокую прогностическую значимость как предиктор метаболического синдрома [12]. Однако и при отсутствии ожирения подростки с повышенными значениями НОМА-IR характеризуются наличием риска сердечно-сосудистых заболеваний вследствие повышенного систолического давления и снижения холестерина липопротеинов высокой плотности [13].

Учитывая социально-психологический анамнез детей из СРЦ и выявленный высокий уровень кортизола ($p=0,07$), являющегося контринсулярным гормоном, можно предположить, что повышенный индекс инсулинорезистентности НОМА-IR отчасти связан с воздействием контринсулярных гормонов стресса. Развитие выраженной инсулинорезистентности тормозит процессы использования глюкозы тканями, при этом высокий уровень кортизола стимулирует мобилизацию субстратов, необходимых для обеспечения энергетических потребностей организма в состоянии стресса.

Совершенно другое соотношение показателей гормонального профиля и инсулинорезистентности наблюда-

ется в группе детей из ДД. Уровень кортизола у них был статистически значимо ниже по сравнению с детьми из СРЦ и соответствовал показателю контрольной группы. По-видимому, это связано с постепенной адаптацией организма.

В группе детей из ДД наблюдалось значительное повышение чувствительности к инсулину, о чем свидетельствует более чем двукратное снижение концентрации инсулина в крови и индекса НОМА-IR по сравнению как с детьми из 1-й основной группы, так и из контрольной группы. Таким образом, по-видимому, у детей из ДД создаются регуляторные настройки для усиленного депонирования нутриентов, вероятно, с целью компенсации сниженной массы тела и в ряде случаев перенесенного ранее «голодного периода», предшествовавшего их попаданию в ДД. Вместе с тем у детей компенсаторный рост в ряде случаев таит опасность формирования ожирения и метаболического синдрома [14].

Исследование уровня адипокинов показало, что у детей из СРЦ и ДД происходят значительные изменения эндокринной активности жировой и мышечной тканей (табл. 3).

Так, группа детей из СРЦ характеризовалась значительно более низким по сравнению с контрольной группой уровнем лептина – адипокина, обладающего липостатическим действием и снижающим инсулинорезистентность. Низкий уровень лептина у детей данной группы, по-видимому, связан с невысоким содержанием жировой ткани и согласуется с антропометрическими данными.

Также обращает на себя внимание высокий уровень апелина у детей 1-й группы (из СРЦ). Вероятно, адипогенез у детей данной группы затормозился на уровне преадипоцитов вследствие стресса, дефицита нутриентов и развития инсулинорезистентности. Кроме того, известно, что апелин-13 повышает уровень внутриклеточной транслоказы ABCA-1 [15], необходимой для мобилизации холестерина и формирования липопротеинов высокой плотности. Вместе с тем известно, что апелин подавляет секрецию инсулина, восстанавливает инсулинорезистентность либо позволяет оптимизировать метаболизм в условиях развившейся инсулинорезистентности. Это происходит за счет того, что апелин активирует митохондриогенез, процессы окислительного фосфорилирования, β -окисления жир-

Таблица 3. Содержание адипокинов и миостатина в сыворотке крови детей [$M \pm m$, Me (25; 75)]

Показатель	Дети из СРЦ (n=20)	Дети из ДД (n=16)	Дети из СРЦ и ДД (n=36)	Контроль (n=33)
Резистин, нг/мл	6,24±0,67 5,76 (4,25; 8,04)	4,99±0,32* 4,75 (3,99; 6,03)	5,72±0,41* 5,08 (4,18; 6,60)	7,16±0,70 6,83 (4,48; 9,01)
Лептин, нг/мл	5,35±1,55* 2,03 (1,65; 7,48)	2,69±0,40* 2,01 (1,59; 3,84)	4,17±0,90* 2,03 (1,61; 4,01)	14,00±3,10 8,34 (2,01; 15,32)
Адипонектин, мкг/мл	13,2±0,7 13,2 (10,9; 15,5)	15,7±1,4 15,8 (11,2; 17,8)	14,3±0,8 15,1 (10,9; 16,5)	13,4±0,7 13,5 (11,5; 16,1)
Апелин, нг/мл	4,07±0,82* 4,21 (0,98; 5,24)	3,53±0,67* 2,65 (0,97; 5,44)	3,83±0,54* 3,08 (0,98; 5,39)	2,19±0,41 0,97 (0,91; 4,02)
Миостатин, нг/мл	183,9±16,3* 177,0 (152,35; 203,2)	181,2±10,2* 172,9 (150,60; 193,85)	182,7±10,0* 174,5 (151,5; 201,4)	116,4±9,4 111,5 (85,1; 128,6)

Таблица 4. Показатели метаболизма коллагена у детей [$M \pm m$, Me (25; 75)]

Показатель	Дети из СРЦ (n=20)	Дети из ДД (n=16)	Дети из СРЦ и ДД (n=36)	Контроль (n=33)
CrossLaps, нг/мл	1,11±0,11* 1,08 (0,87; 1,45)	2,70±0,22* ** 2,31 (2,08; 3,14)	1,82±0,18* 1,69 (1,03; 2,20)	0,72±0,08 0,55 (0,47; 0,92)
CICP, нг/мл	317,44±17,67 310,44 (278,34; 336,24)	301,67±13,37 282,3 (266,64; 349,74)	310,44±11,40* 307,5 (269,34; 344,10)	374,77±22,55 358,44 (273,72; 412,20)

ных кислот, синтез разобщающих митохондриальных белков UCP1 и UCP3 через AMPK-зависимую активацию ряда транскрипционных факторов, таких как PGC1 α , NRF-1, TFAM [16], переключая метаболизм с глюкозы на жирные кислоты и активируя термогенез. Учитывая и то, что апелин может препятствовать развитию гипертрофии миокарда и его сократительной дисфункции [7], повышение апелина у детей из СРЦ можно рассматривать как фактор адаптации, направленный на мобилизацию липидов и кардиопротекцию в условиях стресса.

Известно также, что в гипоталамусе уровень апелина коррелирует с анорексигенным фактором проопиомеланокортином, показана положительная взаимосвязь апелина с адренкортикотропной и опиоидной системами [17], что подтверждается в нашем исследовании высоким уровнем кортизола.

Обращает на себя внимание статистически значимое повышение у детей из СРЦ уровня миостатина, который, как известно, подавляет рост и дифференцировку миобластов и активирует протеосомную деградацию саркоплазматических белков в скелетных мышцах и в миокарде, а также ингибирует процессы остеогенеза [8, 10]. Увеличение содержания миостатина у детей из СРЦ может, таким образом, быть ассоциировано с нарушением миогенной дифференцировки, развития скелетных мышц и миокарда, дисрегуляцией процессов формирования костной ткани.

Несколько иной адипокиновый профиль был выявлен в группе детей из ДД. У детей этой группы еще более снижен уровень лептина и статистически значимо снижена концентрация резистина, что, вероятно, и является причиной развития высокой чувствительности к инсулину. По-видимому, у детей этой группы в условиях нормализации режима питания снимаются отрицательные эффекты лептина в отношении липо- и адипогенеза,

их организм готов депонировать энергетические субстраты в большем количестве, чтобы компенсировать дефицит нутриентов в анамнезе. Компенсация эта еще не полная, о чем свидетельствует высокий уровень апелина (продуцируемого преадипоцитами) и сниженный ИМТ.

Следует отметить сохраняющийся у этих детей высокий уровень миостатина, свидетельствующий об отставании восстановления миогенеза.

Учитывая данные о влиянии адипокинов и миокинов на костную ткань, нами исследовано содержание продуктов синтеза и деградации коллагена I типа, являющихся показателями остеогенной дифференцировки и остеопороза. Результаты показали, что у детей, оставшихся без попечения родителей, происходят изменения в обоих процессах (табл. 4).

У детей из 1-й группы (СРЦ) наблюдается повышение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа (CrossLaps), что свидетельствует об активации процессов резорбции костной ткани. Еще более выраженные изменения в метаболизме костного коллагена отмечены в группе детей из ДД, у которых уровень CrossLaps статистически значимо превышал показатели как группы контроля, так и детей из СРЦ. Эти изменения наблюдались на фоне тенденции к снижению показателя синтеза коллагена – CICP. Эта картина вполне укладывается в современные представления о взаимосвязи остеопороза и саркопении [18].

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что у детей из СРЦ сниженные относительно благополучных сверстников показатели роста и массы тела сопровождалось развитием выраженной инсулинорезистентности на фоне высокого уровня кортизола, апелина и миостатина, но низкого содержания лептина. Эти факторы приводят, по-видимому, к усилению мобилизации энергетических субстратов, связанному с состоянием

стресса. Вместе с тем данные механизмы адаптации несут опасность развития сердечно-сосудистых осложнений.

При адаптации детей в условиях ДД в организме детей создаются регуляторные настройки для усиленного депонирования нутриентов. В результате наблюдается усиление роста на фоне значительного повышения чувствительности к инсулину. Это обусловлено, вероятно, низкими уровнями резистина и лептина. Вместе с тем опасность этого периода связана с сохраняющимся высоким уровнем миостатина, свидетельствующим о сохранении саркопении и риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также нарастания признаков остеопороза.

Заключение

Особенности гормональной регуляции метаболических процессов, а также адипокиновый и миокиновый профили у детей, оставшихся без попечения родителей, отражают адаптационные сдвиги в условиях стресса с последующим формированием регуляторных настроек на компенсацию дефицита нутриентов. Вместе с тем данные механизмы адаптации могут нести опасность развития метаболических нарушений, что делает особенно актуальным профилактику расстройств пищевого поведения и формирование здорового образа жизни у таких детей.

Сведения об авторах

Шестопапов Александр Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

E-mail: al-shest@yandex.ru

Полевиченко Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

E-mail: polevich@mail.ru

Ковалева Анастасия Михайловна – аспирант ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: atenaisa@mail.ru

Борисенко Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биохимии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

E-mail: borisenko_olga07@mail.ru

Румянцев Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

E-mail: s_roumiantsev@mail.ru

Румянцев Александр Григорьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

E-mail: Alexander.rumyantsev@fccho-moscow.ru

Литература

1. Лысиков И.В. Научное обоснование информационного обеспечения диспансеризации по материалам детей, находящихся в трудной жизненной ситуации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
2. Rosmond R., Baghei F., Holm G., Bjorntorp P. Relationships between personality disorders and anthropometry, hormones and metabolism in women // J. Endocrinol. Invest. 2001. Vol. 24, N 3. P. 159–165.
3. Алексеева Н.С. Значение питания в формировании компонентов метаболического синдрома // Вопр. питания. 2014. Т. 83, № S3. С. 107.
4. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease // J. Endocrinol. 2014. Vol. 220. P. T47–T59.
5. Miller R., Tanofsky-Kraff M., Shomaker L.B. et al. Serum leptin and loss of control eating in children and adolescents // Int. J. Obes. (Lond.). 2014. Vol. 38, N 3. P. 397–403.
6. Than A., Cheng Y., Foh L.C. et al. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. Vol. 362, N 1–2. P. 227–241.
7. Ceylan-Isik A.F., Kandadi M.R., Xu X. et al. Apelin administration ameliorates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction // J. Mol. Cell. Cardiol. 2013. Vol. 63. P. 4–13.
8. Rodgers B.D., Interlichia J.P., Garikipati D.K. et al. Myostatin represses physiological hypertrophy of the heart and excitation-contraction coupling // J. Physiol. 2009. Vol. 281. P. 4873–4886.
9. Artaza J.N., Bhasin S., Magee T.R. et al. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells // Endocrinology. 2005. Vol. 146, N 8. P. 3547–3557.
10. Elkasrawy M., Immel D., Wen X., Liu X. et al. Immunolocalization of myostatin (GDF-8) following musculoskeletal injury and the effects of exogenous myostatin on muscle and bone healing // J. Histochem. Cytochem. 2012. Vol. 60. P. 22–30.
11. Peplies J., Jimenez-Pavyn D., Savva S.C. et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort // Int. J. Obes. 2014. Vol. 38. P. S39–S47.

12. Romualdo M. C., de Nybrega F.J., Escrivao M.A. Insulin resistance in obese children and adolescents // *J. de Pediatr.* 2014. Vol. 90, N 6. P. 600–607.
13. Baba R., Koketsu M., Nagashima M. et al. Role of insulin resistance in non-obese adolescents // *Nagoya J. Med. Sci.* 2010. Vol. 72. P. 161–166.
14. Киосов А.Ф. Вопросы оценки постнатального роста недоношенных детей // *Вопр. соврем. педиатрии.* 2013. Т. 12, № 6. С. 109–112.
15. Liu X.Y., Lu Q., Ouyang X.P., Tang S.L. et al. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C a signaling in THP-1 macrophage derived foam cells // *Atherosclerosis.* 2013. Vol. 226, N 2. P. 398–407.
16. Castan-Laurel I., Dray C., Knauf C. et al. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? // *Trends Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 23, N 5. P. 234–241.
17. Lv S., Qin Y.J., Wang H.T. et al. Centrally administered apelin-13 induces depression-like behavior in mice // *Brain Res. Bull.* 2012. Vol. 88, N 6. P. 574–580.
18. Karasik D., Kiel D.P. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system // *Bone.* 2010. Vol. 46, N 5. P. 1226–1237.

References

1. Lysikov I.V. Scientific substantiation of information provision based on clinical examination of children in difficult situations: Diss. Moscow, 2013. (in Russian)
2. Rosmond R., Baghei F., Holm G., Bjorntorp P. Relationships between personality disorders and anthropometry, hormones and metabolism in women. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24 (3): 159–65.
3. Alekseeva N.S. The role of nutrition in the formation of components of metabolic syndrome. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2014; 83 (S3): 107. (in Russian)
4. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014; 220: T47–59.
5. Miller R., Tanofsky-Kraff M., Shomaker L.B., et al. Serum leptin and loss of control eating in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38 (3): 397–403.
6. Than A., Cheng Y., Foh L.C., et al. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 362 (1–2): 227–41.
7. Ceylan-Isik A.F., Kandadi M.R., Xu X., et al. Apelin administration ameliorates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol.* 2013; 63: 4–13.
8. Rodgers B.D., Interlichia J.P., Garikipati D.K., et al. Myostatin represses physiological hypertrophy of the heart and excitation-contraction coupling. *J Physiol.* 2009; 281: 4873–86.
9. Artaza J.N., Bhasin S., Magee T.R., et al. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology.* 2005; 146 (8): 3547–57.
10. Elkasrawy M., Immel D., Wen X., Liu X., et al. Immunolocalization of myostatin (GDF-8) following musculoskeletal injury and the effects of exogenous myostatin on muscle and bone healing. *J Histochem Cytochem.* 2012; 60: 22–30.
11. Peplies J., Jimenez-Pavyn D., Savva S.C., et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes.* 2014; 38: S39–47.
12. Romualdo M.C., de Nybrega F.J., Escrivao M.A. Insulin resistance in obese children and adolescents. *J de Pediatr.* 2014; 90 (6): 600–7.
13. Baba R., Koketsu M., Nagashima M., et al. Role of insulin resistance in non-obese adolescents. *Nagoya J Med Sci.* 2010; 72: 161–6.
14. Kiosov A.F. Questions of evaluation of postnatal growth in preterm children. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics].* 2013; 12 (6): 109–12. (in Russian)
15. Liu X.Y., Lu Q., Ouyang X.P., Tang S.L., et al. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C a signaling in THP-1 macrophage derived foam cells. *Atherosclerosis.* 2013; 226 (2): 398–407.
16. Castan-Laurel I., Dray C., Knauf C., et al. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23 (5): 234–41.
17. Lv S., Qin Y.J., Wang H.T., et al. Centrally administered apelin-13 induces depression-like behavior in mice. *Brain Res Bull.* 2012; 88 (6): 574–80.
18. Karasik D., Kiel D.P. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone.* 2010; 46 (5): 1226–37.

Для корреспонденции

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук,
заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ,
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Телефон: (495) 698-53-30

E-mail: kodentsova@ion.ru

Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А.

Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы

Physiological needs
and effective doses
of vitamin D for deficiency
correction. Current state
of the problem

Kodentsova V.M., Mendel' O.I.,
Khotimchenko S.A., Baturin A.K.,
Nikityuk D.B., Tutelyan V.A.

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

Помимо классической роли витамина D в поддержании нормального состояния скелетно-мышечной системы в последнее десятилетие получены доказательства того, что сниженные концентрации в сыворотке крови 25(OH)D ассоциированы с целым рядом внескелетных заболеваний (некоторые виды карциномы, артериальная гипертензия, возрастное снижение познавательной способности, нарушения функций иммунной и репродуктивной систем и др.). Предотвращение развития этих заболеваний достигается при значительно более высоких концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови, чем это необходимо для поддержания нормального состояния костной ткани, регуляции абсорбции и поддержания гомеостаза кальция. Для поддержания концентрации циркулирующей формы витамина D – 25(OH)D – в сыворотке крови на уровне, обеспечивающем оптимальное функционирование зависящих от витамина D биохимических процессов (>50 нмоль/л), необходимо более высокое потребление этого витамина с рационом. Сниженная концентрация витамина D в крови (<30 нг/мл) имеет место у 50–92% взрослого населения РФ вне зависимости от сезона года. Причинами дефицита витамина D являются низкая эффективность его эндогенного синтеза в коже из-за недостаточной инсоляции в силу географического положения нашей страны и неадекватное поступление этого витамина с пищей вследствие ограниченного потребления основного источника этого витамина – морской рыбы жирных сортов. Действующая в Российской Федерации норма физиологической потребности 10 мкг в определенной степени обеспечивает поддержание скелетных функций, но не позволяет достигнуть адекватного уровня циркулирующей формы витамина D в крови, обеспечивающего оптимальное проявление внескелетных функций этого витамина. Анализ доступной научной информации, распространенность недоста-

Для цитирования: Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86. № 2. С. 47–62.

Статья поступила в редакцию 11.01.2017. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 47–62. (in Russian)

Received 11.01.2017. **Accepted for publication** 27.02.2017.

точности витамина D и международный опыт свидетельствуют о необходимости увеличения нормы физиологической потребности в витамине D до 15 мкг (600 МЕ/сут). Одновременно следует признать, что ежедневное потребление до 25 мкг (1000 МЕ/сут) витамина D является эффективной дозой для улучшения статуса витамина D и вместе с тем безопасной. Более высокое потребление витамина D позволяет надежно устранить существующий дефицит этого витамина у населения и поддерживать концентрацию 25(OH)D в крови на оптимальном уровне, что обеспечит пользу для здоровья.

Ключевые слова: витамин D, физиологическая роль, дефицит, пищевые источники, эндогенный синтез витамина D, потребление витамина D, обеспеченность, рекомендуемое суточное потребление, эффективные и безопасные дозы

In addition to classic role of vitamin D in musculoskeletal health over the last decade it was shown that low blood serum concentrations of 25(OH)D are associated with a number of non-skeletal disorders including cancer, high blood pressure, age-related cognitive decline, disorders of the immune and reproductive systems, etc. The prevention of the development of these diseases is reached under considerably higher concentrations of the vitamin in the blood serum, than is necessary to maintain the normal state of the bone tissue, to regulate calcium absorption and homeostasis. To maintain the concentration of the circulating form of vitamin D 25(OH)D in blood serum at a level ensuring optimum course of vitamin D-dependent biochemical processes (greater than 50 nmol/l), a higher intake of vitamin D is necessary. Reduced blood concentration of vitamin D (less than 30 ng/ml) occurs in 50–92% of the adult population of working age in our country, regardless of the season. The causes of vitamin D deficiency are the low efficiency of its endogenous synthesis in the skin due to insufficient sun exposure owing to the geographical position of our country, and inadequate intake of the vitamin from food as a result of rare consumption of the main source of this vitamin – oil-rich sea fishes. In the Russian Federation the current daily norm of physiological need (10 mcg) to some extent allows to maintain skeletal features, but such consumption does not allow to achieve adequate levels of the circulating form of vitamin D in the blood, which provide optimal manifestation of nonskeletal functions of this vitamin. The analysis of the available information and the prevalence of vitamin D deficiency point to the need to increase the physiological needs of vitamin D to 15 micrograms (600 IU/day). Simultaneously it should be recognized that vitamin D daily intake of 25 micrograms (1000 IU/day) is an effective dose to improve vitamin D status and at the same time is safe. Higher vitamin D intake can reliably eliminate the existing deficit of this vitamin in the population and maintain blood concentration of 25(OH)D at an optimum level, which will provide health benefits.

Keywords: vitamin D, physiological role, deficiency, dietary sources, endogenous synthesis of vitamin D, vitamin D intake, vitamin D status, recommended dietary intake, effective and safe dose

В последние годы появляется все больше материалов, свидетельствующих о широкой распространенности низкого потребления витамина D, его дефиците или недостаточном статусе у населения многих стран мира. В сочетании с растущей обеспокоенностью по поводу рисков для здоровья, ассоциированных с низким статусом витамина D, все это привело к росту дальнейшего интереса к проблеме адекватной обеспеченности организма современного человека этим витамином и способам надежной компенсации его дефицита.

Витамин D является уникальным витамином, поскольку в отличие от других витаминов он не только поступает с пищей, но и может образовываться в коже человека под действием ультрафиолетового (УФ) излучения, т.е. не является собственно витамином в классическом смысле этого термина. Кроме того, по своей

сути он является прогормоном, превращающимся в организме в свою гормональную форму – 1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол [1,25(OH)₂D]. В последние годы установлено, что рецепторы гормональной формы витамина D (VDR) имеются во многих тканях и клетках, включая иммунокомпетентные клетки, клетки мозга, кишечника, простаты, легочной ткани.

Еще с 1930-х гг. известно, что основной физиологической функцией витамина D является регуляция кальциево-фосфорного обмена и обеспечение нормального состояния костной ткани. За минувшие годы открыто множество его новых функций. Установлено, что этот витамин участвует в обеспечении деятельности практически всех органов и систем, в том числе системы иммунитета, а его дефицит существенно влияет на здоровье и качество жизни.

Витамин D оказывает разнообразные биологические эффекты на организм человека через геномные (транскрипцию генов) и негеномные механизмы (быстрые реакции внегеномного типа). Для реализации геномных эффектов кальцитриол взаимодействует с VDR, расположенными в ядре клетки, а для генерации внегеномных эффектов – с плазматическими мембранами (быстрое реагирование).

Установление величин адекватного или оптимального потребления витамина D играет ключевую роль в определении рекомендаций для поддержания в пределах нормы статуса этого витамина в течение всего года, в том числе и в зимние месяцы. В связи с обнаружением новых внеклеточных (некальцемиических) функций возникла необходимость в уточнении норм физиологической потребности в этом витамине, что позволит оптимизировать рекомендации по обогащению пищевых продуктов, а также использованию содержащих витамин D биологически активных добавок (БАД) к пище.

Физиологическая роль витамина D

Витамин D оказывает свои биологические эффекты только в виде активной гормональной формы (кальцитриол) путем взаимодействия ее со специфическими VDR [1]. Основной давно известной специфической функцией гормональной формы этого витамина является поддержание гомеостаза кальция и фосфора, осуществление процессов минерализации и ремоделирования костной ткани.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ взаимодействует с ядерным VDR, который связывает X-рецептор ретиноевой кислоты с образованием гетеродимерного комплекса, который в свою очередь присоединяется к специфическим последовательностям нуклеотидов в ДНК. После связывания к этому комплексу присоединяются различные транскрипционные факторы, что приводит к повышению или к понижению регуляции генной активности [2]. Существует от 200 до 2000 генов, непосредственно или косвенно реагирующих на воздействие витамина D. Спектр доказанного биологического воздействия чрезвычайно широк и включает ингибирование клеточного деления, вызывая терминальную дифференцировку, стимуляцию выработки инсулина, апоптоз, подавление продукции ренина, стимуляцию продукции макрофагами кателицидина – пептида, проявляющего антимикробное действие в отношении многих бактерий, вирусов и грибов [1]. Витамин D активирует антимикробную защиту и противовирусный иммунитет, подавляет воспалительные реакции. Он вызывает промоцию фагоцитоза, индуцирует дифференциацию иммунных клеток, обладает иммуномодулирующей активностью. Витамин D стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т и дендритные клетки, непосредственно модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, по-

давляет развитие Th17-клеток, замедляет дифференцировку β -клеток-предшественников в плазматические клетки [3]. Основные биологические эффекты витамина D приведены в табл. 1.

Витамин D играет важную роль в развитии мозга и когнитивных функций. VDR обнаруживаются в клетках всех отделов центральной нервной системы, но самая высокая их концентрация – в гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, коре, черной субстанции, т.е. в областях мозга, отвечающих за когнитивные функции. Витамин D играет ключевую роль в нейрональной дифференцировке и созревании посредством контроля синтеза нейротрофических агентов, таких как фактор роста нервов и глиальный нейротрофический фактор (GDNF), нейротрофин-3, синтеза низкоаффинных $p75^{\text{NTR}}$ рецепторов [4]. Выявлена корреляция между уровнем транспортной формы витамина D – $25(\text{OH})\text{D}$ – в сыворотке крови и снижением когнитивных функций. Пожилые люди (1766 человек) в возрасте 65 лет и старше с низким содержанием в сыворотке крови $25(\text{OH})\text{D}$ имели повышенный риск развития когнитивных нарушений [5]. У пожилых мужчин (3133 человека) с низким уровнем сывороточного $25(\text{OH})\text{D}$ (<35 нмоль/л) была уменьшена скорость обработки данных, и, наоборот, высокий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ был ассоциирован с высокими баллами по психологическим тестам [6].

Важной ролью витамина D в организме человека является его участие в регуляции репродуктивной функции [7]. VDR имеются в клетках овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, а также в децидуальной оболочке и плаценте. Установлено, что витамин D регулирует экспрессию в эндометрии *HOXA-10* – гена, критичного для процесса имплантации, участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия с помощью различных молекулярных и цитокиновых механизмов, улучшая имплантацию эмбриона [7]. Среди женщин, страдающих бесплодием, направляемых в центры вспомогательной репродукции, выявлена высокая распространенность дефицита витамина D, который ассоциирован с низким количеством беременностей и родов, высоким уровнем выкидышей у пациенток после применения вспомогательных репродуктивных технологий. С позиций доказательной медицины не вызывает сомнения необходимость дополнительного приема витамина D при лечении женского бесплодия, а также на этапе планирования беременности [7].

Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов установлена причинно-следственная связь между потреблением витамина D с пищей и его вкладом в нормальное функционирование иммунной системы и здоровой воспалительной реакции, а также в поддержание нормальной функции мышц [8]. В результате дополнительно к текущей маркировке обогащенных этим витамином пищевых продуктов о поддержании нормального состоя-

Таблица 1. Биологические эффекты витамина D

Орган, система	Функция витамина D	Нарушения обмена и/или повышение риска, связанные с недостаточной обеспеченностью организма витамином D
Кишечник	Абсорбция кальция	Снижение абсорбции кальция
Гомеостаз кальция, костная ткань (остеобласты, остеокласты)	Костеобразование и минерализация, ремоделирование костной ткани	Увеличение резорбции, снижение минерализации костной ткани. У детей – рахит, у взрослых – остеомаляция, остеопения, остеопороз, повышение риска переломов
Мышечная ткань	Развитие скелетной мускулатуры, нервно-мышечная проводимость	Слабость мышц, увеличение частоты миопатий, приводящих к повышению риска падения
Репродуктивная система	Овариальная/тестикулярная функция	Бесплодие
Иммунная система (лимфоциты, макрофаги)	Регуляция врожденного и приобретенного иммунитета, стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов	Повышенная частота аутоиммунных заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, сахарный диабет типа 2, бронхиальная астма, псориаз, системные заболевания соединительной ткани). Повышенная частота инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза
Почки: ренин-ангиотензиновая система, интерстициальные фибробласты	Регуляция экспрессии ренина, ингибирование интерстициальных фибробластов почек	Высокорениновая (почечная) гипертония, артериальная гипертензия, фиброз интерстициальной ткани почек
β -Клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе, риск сахарного диабета
Мозг (нейроны)	Ментально-когнитивная функция	Снижение когнитивных функций, повышение риска депрессивных состояний, старческой деменции, болезней Альцгеймера и Паркинсона
Углеводный и липидный обмен	Регуляция	Инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена. Повышенный риск метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, ожирения
Сердечно-сосудистая система	Предотвращение гипертрофии клеток миокарда, ингибирование ангиогенеза, участие в синтезе и высвобождении в предсердии натрийуретического пептида, ингибирование кальцификации кровеносных сосудов путем регуляции интерлейкинов, фибринолиз, свертывание крови	Снижение эластичности сосудов, гипертрофия миокарда, артериальная гипертензия, атеросклероз, повышенный тромбогенез, риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла	Повышение риска рака простаты, молочной железы, прямой кишки, лейкемии и других видов злокачественных опухолей

ния костей и зубов, нормального роста и развития костей у детей, нормального всасывания и усвоения кальция и фосфора, нормальной концентрации кальция в крови и нормальной функции мышц было разрешено вынесение на этикетку дополнительной информации: «Витамин D способствует нормальной функции иммунной системы и здоровому воспалительному ответу», «Витамин D способствует поддержанию нормальной мышечной функции» [8].

Преимущества дополнительного приема витамина D были подтверждены профилактикой переломов у пожилых людей, снижением риска развития метаболического синдрома, уменьшением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, профилактикой онкологических заболеваний, рассеянного склероза, улучшением иммунной функции [1, 9]. На основании 50 рандомизированных исследований при участии 94 148 пожилых женщин старше 70 лет, получавших витамин D₃ (холекальциферол) в среднем в течение 2 лет, было установлено, что его дополнительный прием снижает смертность (RR 0,97, 95% доверительный интервал от 0,94 до 1,00, I²=0%) [10].

Методы оценки и критерии обеспеченности организма витамином D

В соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов, в качестве показателя обеспеченности витамином D обычно используют уровень циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина, диапазон 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) свидетельствует о недостаточной обеспеченности организма этим витамином. При адекватной обеспеченности организма концентрация находится в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), при глубоком дефиците концентрация снижается до уровня <10 нг/мл.

В то же время в Великобритании нижней границей нормальной обеспеченности витамином D принята величина 25 нмоль/л [11], в Нидерландах – 30 нмоль/л [12].

Выражение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в разных единицах имеет определенные неудобства. Концентрация витамина D 1 нг/мл равна 2,5 нмоль/л, потребление 1 мкг витамина D соответствует 40 МЕ.

Биологическая активность витаминов группы D изменяется в международных (интернациональных) единицах (МЕ). 1 МЕ соответствует антирахитической активности 0,025 мкг кристаллического эрго- или холекальциферола на крысах (1 мкг эрго- или холекальциферола содержит 40 МЕ витамина D). Биологическая активность витамина D₃ для человека несколько выше, чем D₂ (эргокальциферол).

Последствия недостаточной обеспеченности организма витамином D

Основным проявлением дефицита витамина D в детском возрасте является рахит, у взрослых – остеопороз. Сниженная относительно нижней границы нормы концентрация в сыворотке крови этого витамина является фактором риска переломов (шейки бедра, позвоночника), сопровождается развитием остеопороза, результатом чего является снижение качества жизни и выживания пациентов.

В эпидемиологических и обсервационных исследованиях доказано, что дефицит витамина D [сниженные концентрации 25(OH)D в сыворотке крови] ассоциирован со многими социально значимыми хроническими внескелетными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, инфаркт миокарда, сахарный диабет типа 2, нарушения функций иммунной и репродуктивной систем, аутоиммунные заболевания, туберкулез, бронхиальную астму, аллергические заболевания (атопический дерматит, крапивница), нейрокогнитивные расстройства, депрессивные состояния, возрастное снижение познавательной способности, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и артрит, некоторые виды карциномы (простаты, молочной железы, кишечника и др.), а также повышает смертность [1, 13, 14]. Установлена ассоциация между недостаточной обеспеченностью организма витамином D и возникновением трех взаимовлияющих друг на друга процессов: окислительного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции [27]. В последние годы установлено, что дефицит витамина

D вызывает мышечную слабость, увеличивая частые падения пожилых людей, сопровождающиеся переломами костей.

Обеспеченность витамином D населения Российской Федерации

Интенсивность эндогенного синтеза витамина D изменяется в течение года. Максимальные концентрации 25(OH)D в плазме крови отмечаются после летних месяцев. В северном полушарии на широте более 40° с.ш. солнечная инсоляция недостаточна для синтеза витамина D в коже в период с октября по март. Многие российские города (Москва, Новосибирск, Екатеринбург, Казань, Красноярск) находятся на 55–56° с.ш., Пермь и Санкт-Петербург – на 58–59°54' с.ш., Иркутск – 53° с.ш., Саратов, Воронеж – 51° с.ш. Таким образом, эндогенный синтез витамина D на территории нашей страны недостаточен для обеспечения потребности организма в этом витамине. Существенная доля российской популяции зависит от алиментарного витамина D, т.е. поступающего с пищей, и запасов его в организме, которые позволят поддержать нормальный статус витамина D, особенно в зимний период.

Эпидемиологические исследования [15–25], проводимые в рамках мониторинга питания населения РФ, свидетельствуют о том, что сниженная концентрация витамина D в крови имеет место у 50–92% взрослого населения трудоспособного возраста и детей вне зависимости от сезона года (табл. 2).

Для сравнения: обследования здорового населения в Центральной Европе показали, что средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови зимой находится в диапазоне от 28 нмоль/л в Польше до 45 нмоль/л в Эстонии. Летом концентрации 25(OH)D колеблются в диапазоне от 45 нмоль/л в Украине до 88 нмоль/л в Венгрии. В расположенных на сравнимой широте странах в зимний период концентрации 25(OH)D в сыворотке крови изменялись от 33 нмоль/л в Дании до 50 нмоль/л в Австрии, в летнее время уровень циркулирующей формы витамина D составил 58–87 нмоль/л [26].

Таблица 2. Частота обнаружения недостаточности витамина D у детского и взрослого населения Российской Федерации

Группа обследованных	Регион РФ, год, сезон	Относительное количество лиц с уровнем 25(OH)D <30 нг/мл, %
Дети 7 до 14 лет (n=790)	Центральный и Северо-Западный	90
Дети 10–17 лет (n=360)	Москва, в течение года	92,3
Студенты медицинского вуза (n=58)	Архангельск, март–апрель	75,6
Работники ТЭЦ (n=58)	Самара, зима 2015 г.	60
Беременные (n=100)	Москва, зима–весна 2015 г.	60
Пациенты с ожирением и артериальной гипертензией (n=93)	Москва, январь–март 2015 г.	51
Пациенты противотуберкулезного диспансера (n=48)	Казань, 2015–2016 гг.	91
Жители Северо-Западного региона РФ трудоспособного возраста	Санкт-Петербург и Петрозаводск, 2013 г.	83,2

Причины неадекватной обеспеченности населения витамином D

Содержание витамина D в организме человека определяется сочетанием синтеза его в коже после воздействия солнечных лучей и потреблением двух основных алиментарных форм витамина D – эрго- (витамина D₂) и холекальциферола (витамина D₃). Таким образом, причинами дефицита витамина D являются как низкая эффективность его эндогенного синтеза в коже из-за недостаточной инсоляции, так и недостаточное поступление этого витамина с пищей [27]. На содержание витамина D в организме человека оказывают влияние также возраст (у пожилых людей синтез витамина D снижен), масса тела, ухудшение всасывания и энтерогепатической рециркуляции витамина D при нарушениях секреции желчи, длительное применение лекарственных препаратов (противосудорожные, глюкокортикостероиды, противогрибковые и др.), недостаточная обеспеченность другими витаминами, вызывающая вторичный функциональный дефицит витамина D, обусловленный нарушением синтеза его гормональных форм даже при нормальном поступлении этого витамина с пищей, и т.д.

Ожирение является дополнительным фактором, вызывающим дефицит витамина D, так как его циркулирующие уровни снижаются вследствие «разбавления в жировой массе» [1].

Эндогенный синтез витамина D

Теоретически до 80% витамина D может синтезироваться в коже при достаточной инсоляции открытой поверхности кожи УФ-излучением спектра В (длина волны 280–315 нм). Инсоляция всего тела солнечным светом в дозе, соответствующей 1 минимальной эритеме, т.е. минимальной дозой, вызывающей покраснение кожи через 24 ч после воздействия, приводит к повышению уровня витамина D, сопоставимому с приемом 10 000–25 000 МЕ (250–625 мкг) витамина D₂ [13].

Продукция витамина D в коже зависит от угла падения лучей солнца и, следовательно, от географической широты, времени года и времени суток. Максимальное количество витамина D образуется, когда солнце находится в зените, уплощение угла падения приводит к снижению образования витамина D [13]. Для синтеза витамина D важно не просто количество солнечных дней, а интенсивность инсоляции УФ-В открытой поверхности кожи человека. В Москве максимальная интенсивность синтеза витамина в коже имеет место с 11 до 14 ч, с середины июня до середины августа (т.е. на протяжении 26–35 дней в году). Пребывание на солнце зимой на территориях выше и ниже 33–40° северных и южных широт не сопровождается синтезом витамина D₃ в коже [13]. Таким образом, концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови подвержена сезонным колебаниям.

По данным канадских исследователей, у лиц, проживающих в широтах севернее 50° с.ш., концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови приблизительно на 10 нмоль/л ниже, чем у проживающих между 50° ю.ш. и 50° с.ш. А у лиц, проживающих в широтах южнее 50° ю.ш., этот показатель в среднем ниже на 20 нмоль/л [9]. В период наибольшей инсоляции уровень витамина выше на 27%, чем в холодный сезон [14].

В силу недостаточного пребывания на солнце и, наоборот, длительного – в помещении эндогенный синтез витамина D в коже под действием УФ-излучения не может в полной мере покрыть потребность организма в этом витамине. Даже если в солнечную погоду человек находится вне помещения, этот вклад уменьшается при использовании солнцезащитных кремов и одежды, а также в атмосфере городского смога или пыли. Переход синтезированного витамина D из эпидермиса в кровоток усиливается при активной физической нагрузке. Интенсивность синтеза витамина D в коже снижается на 75% при старении, особенно в возрасте старше 65 лет. Другие факторы (закрытая одежда, возраст, пол) также могут ограничивать воздействие на кожу солнечного света. При сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность излучения УФ-В, смуглый цвет кожи, интенсивный загар, высокая облачность, смог, использование солнцезащитных кремов, гиподинамия и т.д.) количество витамина D, синтезируемого в коже под действием солнечного излучения, значительно снижается [13].

Поступление витамина D с пищей

Основными пищевыми источниками витамина D₃ в рационе являются печень трески, рыба жирных сортов, куриные яйца, печень, сливочное масло (табл. 3). Мясо содержит витамин D в относительно небольших количествах, в основном в форме 25(ОН)D.

Показано, что частота потребления рыбы напрямую связана с обеспеченностью витамином D [15]. По данным Федеральной службы государственной статистики (2014 г.), значительная доля населения потребляет рыбу в недостаточном количестве. Так, ежедневно рыба включена в рацион около 25% детского и взрослого населения, 1 раз в неделю – у 35%, несколько раз в месяц – у 22,4% [28]. У 75% детей, потребляющих рыбу 1 раз в месяц, имеется глубокий дефицит витамина D, и, наоборот, у 70% детей, потребляющих рыбу более 1 раза в неделю, уровень витамина D в плазме крови соответствует норме [15].

Рацион взрослых канадцев в среднем содержит 232 МЕ витамина D, рацион британцев – 124 МЕ (у вегетарианцев – 28 МЕ/сут) [9]. По результатам исследований, проведенных в США, обычный рацион не обеспечивает поступление витамина D в рекомендуемых количествах. В странах, население которых традиционно потребляет много рыбы и морепродуктов (Швеция, Финляндия и Норвегия), поступление этого витамина с рационом выше.

Таблица 3. Пищевые продукты – основные источники витамина D

Продукт	Порция, г	Степень обеспечения суточной потребности* в витамине за счет 1 порции продукта, %
Печень трески консервированная	25	250
Рыба морская жирных сортов	75	100–300
Рыбные (сардины, скумбрия, сельдь, лосось, тунец) консервы	50	25–38
Курица	100	32
Яйца куриные	40 (1 штука)	5–20
Печень	50	15
Свинина	100	9
Сливочное масло	10	1,5

* – в качестве суточной потребности принята действующая в Российской Федерации величина 10 мкг/сут.

У населения Нидерландов витамин D поступает из жиров (36%), мяса и мясных продуктов (20%), рыбы и моллюсков (8%), а также из кондитерских изделий (7%) [12]. Во Франции рыба является основным пищевым источником этого витамина (до 38%), яйца вносят около 10%, сыр – около 9% от общего уровня потребления этого витамина. В Испании основным источником витамина D также является рыба, на долю которой приходится 68% от всего суммарного количества витамина, поступившего с пищей, яйца вносят до 20%. В Великобритании в рационе взрослых основными пищевыми источниками служат мясо и мясные продукты, рыба и спреды. В Ирландии по вкладу в потребление витамина D пищевые продукты выстраиваются в следующий ряд: мясо (30%), рыба (12%) и спреды (10%).

Таким образом, причинами недостаточной обеспеченности витамином D в нашей стране являются как его недостаточное потребление с пищей, так и низкий уровень его эндогенного синтеза вследствие географического расположения территории РФ [27].

Способы улучшения обеспеченности населения витамином D

Научно обоснованным и широко апробированным в мировой и отечественной практике способом коррекции дефицита и оптимизации обеспеченности детского и взрослого населения витамином D является обогащение этим витамином пищевых продуктов массового потребления, а также его использование в виде БАД к пище, в том числе в составе витаминно-минеральных комплексов.

Обогащение пищевых продуктов массового потребления

В большинстве экономически развитых стран (США, Великобритания, ФРГ, Италия, Бельгия и др.), а также во многих развивающихся странах Африки, Азии и Латинской Америки проблема оптимизации витаминной обеспеченности населения решается не только путем добровольного обогащения пищевых продуктов, но и путем законодательно регламентированного обога-

щения витаминами (в том числе витамином D) пищевых продуктов массового потребления: готовых зерновых завтраков (витамины группы B и витамин D), маргаринов (витамины A, D и E), молока витамином D с типичным содержанием 100 МЕ на порцию [29]. В Канаде закон обязывает проводить обогащение витамином D молока (180 МЕ на 250 мл) и маргарина (530 МЕ/100 г). В США и Канаде более 60% всего полученного с пищей витамина D поступает из обогащенных продуктов питания, в том числе 44% – за счет молока. В Великобритании для профилактики рахита проводится обогащение маргаринов и кулинарных жиров витамином D, до 40% которого поступает именно с этими продуктами.

Среднестатистический гражданин США за счет обычного рациона получает приблизительно 11 мкг витамина D в день (440 МЕ/сут), из обогащенных пищевых продуктов – от 120 до 1000 МЕ в день, что увеличивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови на 7,7 нг/мл (0,5 нг/мл на каждые 40 МЕ) [2].

В Германии в качестве продукта – носителя витамина D предлагается хлеб. Математическое моделирование показало, что зимой для повышения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови до 75 нмоль/л 100 г хлеба должны содержать 11,3 мкг, в результате чего суточное потребление достигнет 23,7 мкг [29]. Среднедушевое потребление около 11 мкг витамина D за счет обогащенных пищевых продуктов приводит к увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на 19,4 нмоль/л (1,2 нмоль/л на каждый 1 мкг/сут витамина D) [29].

В Российской Федерации отсутствует законодательно закреплённая практика обогащения пищевых продуктов. В 2013 г. только 14% предприятий выпускало обогащенные пищевые продукты по объему производства – 5%, в том числе по хлебу и хлебобулочным изделиям лишь 6,4%, по молоку и молочным продуктам – 3,1%, по напиткам – 8,1% (постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.06.2013 № 31 «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения»).

Использование биологически активных добавок к пище

При недостаточном производстве обогащенных витамином D пищевых продуктов выходом может служить использование витаминных комплексов или БАД к пище – источников витамина D, в том числе содержащих полный набор других витаминов. Дозы и сроки приема витамина D₃ должны обеспечить эффективность для улучшения статуса витамина D. Известно, что чем выше доза витамина, тем менее продолжительный срок требуется для увеличения концентрации витамина в сыворотке крови [30]. Для лучшего усвоения витамина D₃ предпочтительнее его применять в составе поливитаминных комплексов [31, 32]. Однако, к сожалению, в нашей стране БАД к пище использует менее четверти взрослого населения [28].

Физиологическая потребность и рекомендуемые нормы потребления витамина D

В МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» в качестве нормы физиологической потребности для взрослых установлена величина 10 мкг (400 МЕ) в сутки, для лиц старше 60 лет – 15 мкг (600 МЕ) в сутки.

В Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требованиях к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС установлены адекватный и верхний допустимый уровень потребления витамина D в составе БАД к пище и специализированных пищевых продуктов, которые составили соответственно 10 мкг (400 МЕ) и 15 мкг (600 МЕ) в сутки.

Рекомендуемая норма потребления, устанавливаемая на основании физиологической потребности организма, – это величина необходимого суточного потребления витамина ($M+2SD$), достаточная для удовлетворения физиологических потребностей не менее чем 97,5% населения с учетом возраста, пола, физиологического состояния и физической активности, обеспечивающих оптимальную реализацию физиолого-биохимических

процессов, закрепленных в генотипе человека. Совершенно очевидно, что размер рекомендуемого потребления должен полностью покрывать потребность в витамине любого человека.

В табл. 4 представлены величины рекомендуемого суточного потребления (РНП) для взрослых, принятые в разных странах.

Как следует из данных этой таблицы, величины рекомендуемого потребления витамина D в разных странах различаются. Самая низкая величина рекомендуемого Национальным советом по здравоохранению и медицинским исследованиям потребления в Австралии, географическое расположение которой (от 10° ю.ш. до 39° ю.ш.) благоприятно для эндогенного синтеза витамина D [33]. В Испании, территория которой расположена между 36° и 43,8° с.ш., т.е. южнее нашей страны, рекомендуемое потребление составляет 15 мкг/сут.

На основе анализа данных литературы по ассоциации между обеспеченностью витамином D и здоровьем костей или риском развития различных хронических заболеваний Немецким обществом питания для населения Германии, Австрии и Швейцарии были пересмотрены величины потребления витамина D для ситуации, в которой эндогенный синтез полностью отсутствует [36]. Исходили из того, что при оптимальном статусе витамина D концентрация в сыворотке крови 25(OH)D превышает 50 нмоль/л. Был сделан вывод, что в условиях отсутствия эндогенного синтеза адекватное потребление витамина D должно составлять 20 мкг в день для взрослых и детей. Одновременно было отмечено, что потребление витамина D из обычного рациона не достаточно для достижения этого уровня. Недостающее количество витамина должно быть обеспечено эндогенным синтезом витамина D и/или его дополнительным приемом.

Согласно действующим в северных странах рекомендациям [37], потребление витамина D для взрослого населения должно составлять 10 мкг/сут. Однако в обзоре литературы, подготовленном специально для следующего, 5-го, издания Рекомендаций по питанию северных стран (Nordic Nutrition Recommendations), эта величина подвергается сомнению и сделан вывод о необходимости увеличить рекомендуемое потребление витамина D для всех возрастных групп начиная с 2 лет [38].

Таблица 4. Величины рекомендуемого суточного потребления для взрослых, принятые в разных странах [12]

Страна	Год	Документ	Величина	Литература
США	2011	Dietary Reference Intakes Tables and Application from Institute of Medicine of the National Academy of Sciences	15 мкг	[33]
Австралия	2005	NHRMC – National Health and Medical Research Council (Australia)	5 мкг/сут, старше 51 года – 10 мкг/сут, старше 70 лет – 15 мкг/сут	[34]
Великобритания	2015	SACN – Scientific Advisory Committee on Nutrition	10 мкг/сут	[11]
Испания	2013	Tablas de composiciyn de alimentos	15 мкг/сут	[35]
Германия, Австрия, Швейцария	2012	German Nutrition Society	20 мкг/сут	[36]
Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция, Гренландия	2012	Nordic Nutrition Recommendations	10 мкг/сут, для лиц старше 75 лет и не подвергающихся солнечной инсоляции – 20 мкг/сут	[37]

В случае Великобритании заниженные величины объясняются отличным от других стран подходом для их установления. Расчеты рекомендуемого Научно-консультативным комитетом по вопросам питания (SACN – Scientific Advisory Committee on Nutrition) потребления (RNI) для населения Великобритании были основаны только на поддержании нормального состояния опорно-двигательного аппарата [11]. В качестве критерия была использована пороговая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови – 25 нмоль/л. Эта концентрация представляет собой защитный уровень; т.е. величину, ниже которой повышается риск нарушения функционирования опорно-двигательного аппарата, и выше которой риск, наоборот, снижается. В расчетах исходили из того, чтобы у большинства населения (97,5%) концентрация 25(OH)D в сыворотке превышала 25 нмоль/л в течение всего года. При таком подходе величина рекомендуемого потребления витамина D при минимальном воздействии солнечного света составила 10 мкг/сут для взрослых и детей старше 4 лет. Такое же потребление рекомендуется для лиц из групп риска (пожилые люди, лица, носящие закрывающую тело одежду, проводящие мало времени на открытом воздухе, люди со смуглой кожей).

Показано, что поддержание нормального состояния костной ткани обеспечивается более низкими концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови. В последние годы накоплены данные о том, что для поддержания концентрации циркулирующей формы витамина D – 25(OH)D – в сыворотке крови на уровне, обеспечивающем оптимальное функционирование зависящих от витамина D биохимических процессов, необходимо более высокое потребление этого витамина с рационом. Предотвращение развития разных видов карцином и рассеянного склероза достигается при значительно более высоких концентрациях этого витамина в сыворотке крови. Наиболее низкий показатель смертности приходится на лиц с показателем 25(OH)D в сыворотке крови 24 нг/мл [2].

Повышение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ассоциировано по меньшей мере с 1,5-кратным изменением экспрессии 291 гена [2]. В этом исследовании утверждается, что любое повышение содержания витамина D будет значительно способствовать экспрессии генов, которые имеют множество биологических функций и более 80 метаболических путей, связанных с онкологическими, а также аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с дефицитом витамина D [29].

Наблюдательные исследования обнаружили снижение риска возникновения многих нарушений, включая некоторые разновидности рака, умственные расстройства, инфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, диабет типа 2 и аутоиммунные нарушения, которое ассоциируется с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови >28–32 нг/мл [2]. Установлено, что для максимального проявления полезных свойств витамина D для систем организма, не связанных

с опорно-двигательным аппаратом, уровень 25(OH)D должен варьировать в пределах от 28 до 40 нг/мл [2]. Доля предотвращенных заболеваний достигает 80% при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне по крайней мере от 50 до 70 нг/мл.

В соответствии с рекомендациями Института медицины США (Institute of Medicine, 2011 г.), рекомендуемое суточное потребление витамина D для взрослых составляет 600 МЕ (15 мкг/сут), для лиц старше 70 лет – 800 МЕ (20 мкг/сут) [33]. Согласно последним рекомендациям EFSA, рекомендуемое суточное потребление витамина D для взрослых составляет 15 мкг (600 МЕ) [39].

По данным Статистического управления Канады, доля канадцев, имеющих концентрации 25(OH)D в сыворотке крови <50 нмоль/л, составляет 35%, тогда как среди канадцев, дополнительно принимающих витамин D, лишь 15% лиц имели концентрации 25(OH)D в сыворотке крови <50 нмоль/л [9]. У 10% лиц старшего поколения, которые проживали в городских регионах и дополнительно принимали по 400 МЕ витамина D₃ в день или более, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови не достигала 50 нмоль/л [9]. Эти наблюдения показывают, что текущие рекомендации по потреблению витамина D не соответствуют цели предотвращения его дефицита и, следовательно, нуждаются в пересмотре.

Таким образом, в последние годы наблюдается выраженная тенденция к увеличению норм физиологической потребности и, соответственно, рекомендуемого суточного потребления витамина D. Особенно заметен этот тренд стал после публикации доклада Института медицины США в 2011 г. [33] и данных об отсутствии или минимальном пребывании на солнце, характерном для жителей стран Северной Европы (Дания, Финляндия, Исландия, Норвегия, Швеция и Гренландия) [36, 37]. Рекомендации по потреблению с пищей витамина D 10–15 мкг/сут были предложены в качестве величины, достаточной для поддержания 25(OH)D в сыворотке крови на уровне, превышающем 25 нмоль/л. Однако для поддержания концентрации в сыворотке крови 25(OH)D на уровне, превышающем 50 нмоль/л, у большинства населения в зимний период и без адекватной солнечной инсоляции в летний сезон, такого количества витамина в рационе может быть недостаточно.

В 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) предложило рассчитывать процент от рекомендуемой нормы потребления витамина D исходя из величины 20 мкг/сут [40].

Профилактические эффективные дозы витамина D

На основании анализа 108 публикаций по влиянию дополнительного приема витамина D на статус витамина D [концентрацию 25(OH)D] и показателя 13 987 здоровых добровольцев 18–70 лет, участвующих в программе здравоохранения по профилактике заболеваемости, проводимой в Канаде фондом Pure North S'Energy

Foundation (PN), было установлено, что для достижения в сыворотке крови концентрации 25(OH)D 50 нмоль/л у 97,5% здоровых людей необходим ежедневный прием по 2909 МЕ или более витамина D [9]. Следует подчеркнуть, что большинство участников (>93%) проживали в широтах выше 50° с.ш. (медиана = 51,48° с.ш.). 97,5% здоровым участникам этого исследования для достижения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови 40 нмоль/л и более потребовалось принимать витамин D в дозах 1229 (569–2819) МЕ/сут и выше.

Доза, необходимая для достижения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови для лиц с нормальной массой тела, составила 3094 МЕ, для лиц с избыточной массой тела – 4450 МЕ и для лиц с ожирением – 7248 МЕ/сут [9].

Согласно рекомендациям Совета по здравоохранению Нидерландов (Health Council of the Netherlands), необходимо ежедневное дополнительное потребление по 10 мкг витамина D взрослым, а лицам старше 70 лет – по 20 мкг/сут [41].

Согласно рекомендациям «Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» Эндокринологического общества (Endocrine Society Practice Guidelines) США, для профилактики дефицита витамина D дети в течение первого года жизни должны ежедневно получать 400–1000 МЕ витамина D, дети и подростки от 1 года до 18 лет – 600–1000 МЕ, взрослые старше 18 лет – 1500–2000 МЕ.

Согласно исследованию, проведенному в Нидерландах, дополнительное потребление витамина D для взрослых должно составлять 10 мкг, для лиц старше 70 лет – 20 мкг/сут [4].

В основу клинических рекомендаций «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» [42], разработанных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и Российской ассоциацией эндокринологов, были положены существующие консенсусы и рекомендации. К ним относятся Рекомендации по витамину D Международного фонда остеопороза 2010 г. [43], нормы потребления кальция и витамина D Института медицины США 2010 г. [44], Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D Международного эндокринологического общества (The Endocrine Society) 2011 г. [45], Рекомендации для швейцарской популяции Федеральной комиссии по питанию 2011 г. [46], рекомендации Общества исследования костей и минерального обмена Испании 2011 г. [47], Рекомендации для женщин в постменопаузе и пожилых лиц Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита 2013 г. [48], Рекомендации Национального общества по остеопорозу Великобритании 2014 г. [49], а также эпидемиологические данные и научные работы по данной проблематике, опубликованные в Российской Федерации [15, 17–22]. Согласно выводам, представленным в клинических рекомендациях ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Мин-

здрава России, поддерживающие дозы витамина D, т.е. профилактические относительно снижения концентрации 25(OH)D в крови <30 нг/мл, не вызывающие резкого подъема этого показателя, подходящие для постоянного приема и не требующие коррекции/отмены в условиях интенсивной инсоляции, для лиц 18–50 лет составляют 600–800 МЕ в сут. Лицам старше 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется получать витамин D не менее 800–1000 МЕ/сут. При этом в рекомендациях отмечено, что для поддержания уровня 25(OH)D >30 нг/мл может потребоваться потребление витамина D не менее 1500–2000 МЕ/сут (уровень доказательности AI). В рекомендациях указано, что при заболеваниях/состояниях, сопровождающихся нарушением всасывания/метаболизма витамина D, рекомендуется прием витамина D в дозах, в 2–3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы (уровень доказательности BI). Пациенты с ожирением (ИМТ>30) имеют повышенный риск развития дефицита витамина D, ввиду того что жировая ткань является депо для данного жирорастворимого витамина.

Согласованное мнение экспертов Центральной Европы отражено в Практических рекомендациях по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе, принятых на конференции «Витамин D – минимум, максимум, оптимум» в 2012 г. в Варшаве (Польша), оно заключается в необходимости ежедневного добавления к рациону взрослых по 800–2000 МЕ витамина D [26].

Верхний допустимый уровень потребления витамина D

В 2002 г. Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов (Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority) был установлен верхний (максимальный) допустимый (переносимый) уровень потребления (Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals) витамина D для взрослых – 50 мкг (2000 МЕ) [50].

По мере накопления научных данных и открытия новых внескелетных функций витамина D многие исследователи пришли к убеждению, что «степень токсичности витамина D не соответствует той, которая предполагалась ранее» [51]. В 2012 г. Комиссия EFSA по диетическим продуктам, питанию и аллергиям (NDA) вновь вернулась к этому вопросу [3]. В качестве маркера токсичности была выбрана гиперкальциемия. Анализ данных показал, что ни в одном исследовании не выявлена связь между потреблением витамина D и повышением риска неблагоприятных долгосрочных клинических последствий. Суточная доза витамина D для взрослых, равная 250 мкг/сут или 10 000 МЕ (диапазон – 234–275 мкг/сут), отражает максимальную дозу, не приводящую к развитию нежелательных эффектов

(NOAEL). Данное значение было основано только на двух непродолжительных исследованиях (до 5 мес) на небольших выборках здоровых молодых людей, которые подвергались минимальной инсоляции. С учетом неопределенностей, связанных с этим значением, был выбран коэффициент неопределенности, равный 2,5, а значение максимального допустимого (переносимого) уровня потребления для взрослых было установлено на уровне 100 мкг/сут (4000 МЕ).

Интоксикация витамином D характеризуется гиперкальциемией, гиперкальциурией и гиперфосфатемией, которые, в свою очередь, спустя длительное время вызывают кальциноз мягких тканей и сосудов и почечно-каменную болезнь. У лиц с интоксикацией витамином D уровень 25(OH)D в сыворотке крови обычно заметно повышен (>150 нг/мл) [2]. У младенца, которому по ошибке давали 12 000 МЕ витамина D₃ ежедневно в течение 20 дней, уровень 25(OH)D в сыворотке крови поднялся до 425 нг/мл без признаков интоксикации. Как только прием витамина D был прекращен, уровень 25(OH)D в течение 2 мес снизился до 100 нг/мл [2].

Согласно практическим рекомендациям Эндокринологического общества США (Endocrine Society Practice Guidelines), верхний безопасный уровень потребления витамина D, не вызывающий неблагоприятного влияния, для детей старше 1 года составляет 4000 МЕ/сут, для взрослых – 10 000 МЕ [52, 53].

В проекте национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» 2017 г. выработана единая концепция и согласованные рекомендации по профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей. Согласно этому документу, для профилактики дефицита детям в возрасте от 3 до 18 лет рекомендуется постоянный, непрерывный, без перерыва в летние месяцы прием витамина D₃ в дозе 1000 МЕ/сут, для детей, проживающих на европейском севере России, – 1500 МЕ/сут. С целью антенатальной профилактики всем женщинам вне зависимости от срока гестации рекомендуется прием витамина D₃ в дозе 2000 МЕ/сут в течение всей беременности.

Расчет максимально возможного поступления витамина D за счет обогащенных им пищевых продуктов

Расчет возможного максимального уровня поступления витамина D за счет обогащенных продуктов был проведен на основе теоретической модели, заключающейся в условной полной замене всех пищевых продуктов, входящих в состав рациона, на обогащенный аналог, причем с максимальным уровнем обогащения (50% от РНП) [54]. Расчет проводили исходя из рекомендованного среднесуточного набора продуктов рациона санатория, а также среднестатистического фактического потребления взрослым населением России основных групп пищевых продуктов. При этом каждый

пищевой продукт был условно заменен обогащенным аналогом. Оказалось, что максимальное поступление витамина D, рассчитанное исходя из среднесуточного набора продуктов рациона для взрослых, находящегося в лечебно-профилактическом учреждении, может составить 11,25 мкг, т.е. слегка превысит действующую в настоящее время величину рекомендуемого потребления – 10 мкг. Важно подчеркнуть, что большая часть (67%) витамина D может поступать за счет обогащенного молока с его очень высоким содержанием. Максимальное теоретически возможное количество витамина D, поступающего за счет обогащенных пищевых продуктов (мкг/сут), рассчитанное исходя из среднесуточного фактического потребления населением России (2004 г.) основных групп пищевых продуктов, составило 4,25 мкг.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что дефицит витамина D является всемирной проблемой здравоохранения, которая затрагивает здоровье не только опорно-двигательного аппарата, но и широкий спектр острых и хронических заболеваний. Помимо классической роли витамина D в поддержании состояния скелетно-мышечного аппарата в последнее десятилетие получены доказательства того, что он оказывает большое количество внескелетных (некальциемических) эффектов. Сниженные концентрации в сыворотке крови 25(OH)D ассоциированы с целым рядом внескелетных заболеваний (некоторые виды карцином, артериальная гипертензия, возрастное снижение познавательной способности, нарушения функций иммунной и репродуктивной системы и др.). Предотвращение развития этих заболеваний достигается при значительно более высоких концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови, чем это необходимо для поддержания нормального состояния костной ткани, регуляции абсорбции и поддержания гомеостаза кальция. Для поддержания концентрации 25(OH)D в сыворотке крови на уровне, обеспечивающем оптимальное функционирование зависящих от витамина D биохимических процессов (>50 нмоль/л), необходимо более высокое потребление этого витамина с рационом.

Сниженная концентрация 25(OH)D в крови (<30 нг/мл) имеет место у 50–92% взрослого населения РФ независимо от сезона года. Причинами дефицита витамина D в России являются низкая эффективность его эндогенного синтеза в коже из-за недостаточной инсоляции в силу географического положения нашей страны и неадекватное поступление этого витамина с пищей вследствие ограниченного потребления основного источника этого витамина – морской рыбы жирных сортов.

Потребление 10 мкг/сут витамина D, соответствующее действующей в Российской Федерации норме физиологической потребности, в определенной степени

обеспечивает поддержание скелетных функций, однако не позволяет достигнуть уровня 25(OH)D в крови, необходимого для оптимального проявления внескелетных (некальцевых) функций этого витамина, особенно у людей старшего возраста. РНП микронутриента призвана обеспечить полноценность питания и свести к минимуму риск возникновения болезней недостаточности. Для достижения в сыворотке крови уровня 25(OH)D 50 нмоль/л или более у 97,5% здоровых лиц его потребление должно составлять не менее 15 мкг (600 МЕ) в сутки [9]. Анализ доступной научной информации, распространенность недостаточности витамина D и международный опыт свидетельствуют о необходимости увеличения нормы физиологической потребности в витамине D до 15 мкг (600 МЕ/сут). При этом важно подчеркнуть, что, по мнению некоторых авторов [55, 56], даже потребление 600 МЕ/сут витамина D может оказаться недостаточным для предупреждения упомянутых выше болезней. Повышение статуса витамина D у детского и взрослого населения позволит устранить существующий дефицит этого витамина, поддерживать концентрацию 25(OH)D в крови на оптимальном уровне, а также не только улучшить состояние опорно-двигательного аппарата, но и снизить риск развития некоторых хронических заболеваний и, в конечном счете, смертности.

Учитывая, что для большинства населения России характерен сниженный уровень витамина D в крови, обусловленный недостаточным эндогенным синтезом в силу географического расположения нашей страны

и неадекватным потреблением рыбы, а также принимая во внимание рекомендации EFSA, величины рекомендуемого суточного потребления этого витамина, принятые в США и во многих странах Европы (Испания, Германия, Австрия, Швейцария), составляющие не менее 15 мкг/сут, представляется целесообразным и обоснованным повышение нормы физиологической потребности в витамине D для взрослого населения нашей страны до 15 мкг (600 МЕ) в сутки.

Анализ данных литературы и нормативной базы других стран показал, что 25 мкг/сут (1000 МЕ/сут) является эффективной профилактической дозой, она существенно ниже терапевтических доз, а также верхнего допустимого уровня его потребления, т.е. является безопасной для улучшения статуса витамина D у населения.

В рамках реализации решения Комиссии Таможенного союза от 7.04.2011 № 625 «Об обеспечении гармонизации правовых актов Таможенного союза в области применения санитарных, ветеринарных и фитосанитарных мер с международными стандартами» с целью гармонизации и унификации требований к специализированным пищевым продуктам и БАД к пище представляется целесообразным внести изменения в приложение 5 «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», касающиеся адекватного и верхнего допустимого уровня потребления витамина D в составе биологически активных добавок к пище.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

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

E-mail: kodentsova@ion.ru

Мендель Ольга Игоревна – кандидат медицинских наук, врач-ревматолог

E-mail: Olgamendel.15.gmail.com

Хотимченко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, врио первого заместителя директора по научной части

E-mail: hotimchenko@ion.ru

Батурин Александр Константинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Оптимальное питание»

E-mail: baturin@ion.ru

Никитюк Дмитрий Борисович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивной антропологии и нутрициологии, директор

E-mail: nikitjuk@ion.ru

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель

E-mail: tutelyan@ion.ru

Литература

1. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin. Proc.* 2013. Vol. 88, N 7. P. 720–755.
2. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 3. Article ID e58725.
3. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin // *EFSA J.* 2012. Vol. 10, N 7. Article ID 2813. 45 p. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813
4. Hoang M.T., DeFina L.F., Willis B.L., Leonard D.S. et al. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: The Cooper Center

- longitudinal study // Mayo Clin. Proc. 2011. Vol. 86, N 11. P. 1050–1055.
5. Llewellyn D.J., Langa K.M., Lang I.A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2009. Vol. 22, N 3. P. 188–195.
 6. Lee D.M., Tajar A., Ulubaev A., Pendelton N. et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009. Vol. 80. P. 722–729.
 7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия // Гинекология. 2016. Т. 18, № 3. С. 34–39.
 8. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 // EFSA J. 2010. Vol. 8, N 2. Article ID 1468. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1468/epdf>
 9. Veugelaers P.J., Pham T.-M., Ekwaru J.P. Optimal vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in the general population // Nutrients. 2015. Vol. 7. P. 10 189–10 208.
 10. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D., Whitfield K. et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 7. CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
 11. Draft Vitamin D and Health Report. Scientific Consultation: 22 July to 23 September 2015 SACN. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/447402/Draft_SACN_Vitamin_D_and_Health_Report.pdf
 12. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe // Nutr. Bull. 2014. Vol. 39, N 4. P. 322–350. doi: 10.1111/mbu.12108.
 13. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой / под ред. Е.И. Гусева, В.Б. Спиричева. М.: МЦНМО. 2013. 693 с.
 14. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Громова О.А. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 2. С. 175–184.
 15. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А. и др. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве // Педиатр. фармакология. 2015. Т. 12, № 5. С. 528–531. doi: 10.15690/pt.v12i5.1453.
 16. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций- фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 2. С. 2–6.
 17. Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н., Нигматуллина С.Р. и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // Вестн. Чувашского ун-та. 2012. № 3. С. 441–446.
 18. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишников А.В., Демидова Д.В. Витамин D₃, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. 2012. № 4. С. 23–27.
 19. Дрыгина Л.Б., Дорoffейчик-Дрыгина Н.А., Прохорова О.В. Статус витамина D при формировании остеопороза у пожилых МЧС России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013. № 3. М. 5–9.
 20. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // Остеопороз и остеопатии. 2013. З. С. 3–7.
 21. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., Беляева О.Д. и др. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 3. С. 11–15.
 22. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // Фарматека. 2012. № 6. С. 90–93.
 23. Горбачев Д.О., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Кошелева О.В. и др. Оценка витаминного статуса работников Самарской ТЭЦ по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 3. С. 71–81.
 24. Кошелева О.В., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г. и др. Оценка витаминного статуса пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // Вопр. диетологии. 2016. Т. 6, № 2. С. 22–29. doi: 10.20953/2224-5448-2016-2-22-29.
 25. Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г. и др. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 5. С. 61–67.
 26. Плутовски П., Карчмаревич Э., Байер М., Картер Г. и др. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – Рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D // Журн. Гродненского мед. ун-та. 2014. № 2. С. 109–118. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-rekomendatsii-po-postupleniyu-vitamina-d-i-lecheniyu-ego-defitsita-v-tsentralnoy-evrope-rekomenduемое-potreblenie> (дата обращения: 22.09.2016).
 27. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Эколого-географическая и пищевая составляющие обеспеченности населения витамином D // Экология. Экономика. Информатика. Сборник статей: в 2 т. Т. 1: Системный анализ и моделирование экономических и экологических систем. Вып. 1. Ростов н/Д: Изд-во ЮНЦ РАН, 2016. С. 486–498.
 28. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения // Федеральная служба государственной статистики. 2014. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf
 29. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных витаминами пищевых продуктов // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 2. С. 31–50.
 30. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект // Вопр. питания. 2006. Т. 75, № 1. С. 30–39.
 31. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты // Земский врач. 2012. № 2. С. 33–38.
 32. Holick M.F. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited // Dermato-Endocrinology. 2012. Vol. 4, N 2. URL: <http://www.tandfonline.com/toc/kder20/current>
 33. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium / eds A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle. Washington, DC: National Academies Press, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
 34. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes. Endorsed by the NHMRC On 9 September 2005. URL: <https://www.nrv.gov.au/nutrients/vitamin-d>
 35. Moreiras O., Carbajal A., Cabrera L. et al. Tablas de composiciyn de alimentos // Guna de Prácticas. 16th ed. Madrid: Ediciones Pirámide, 2013.
 36. Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity ISBN 978–92–893–2670–4. URL: <http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002> Nord 2014:002 ISSN 0903–7004 © Nordic Council of Ministers 2014 Layout and ebook production: Narayana Press URL: <http://www.norden.org/en/theme/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>
 37. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D // Ann. Nutr. Metab. 2012. Vol. 60. P. 241–246.

38. New reference values for vitamin D // *Ann. Nutr. Metab.* 2012. Vol. 60, N 4. P. 241–246. doi: 10.1159/000337547. URL: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/DGE-Ann-Nutr-Metab-2012-60.pdf>
39. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) // *EFSA J.* 2016. URL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>
40. Food and Drug Administration, HHS et al. Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels. Final rule // *Federal Register*. 2016. Vol. 81, N 103. P. 33 741. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/27/2016-11867/food-labeling-revision-of-the-nutrition-and-supplement-facts-labels#h-127>
41. Health Council of the Netherlands. Evaluation of dietary reference values for vitamin D. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012. Publication N 2012/15E. ISBN: 978-90-5549-933-5. URL: <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201215EEvaluationDietaryReferenceVitaminD.pdf>
42. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. и др. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика». 2015. 75 с. URL: <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/D%2019042014.pdf>
43. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P. et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21, N 7. P. 1151–1154.
44. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
45. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M. et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
46. Bischoff-Ferrari H.A., Burckhardt P., Quack-Loetscher K., Gerber B. et al. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN). 2012. URL: <http://www.iccid.org/p142000804.html>
47. Gyme de Tejada Romero M.J., Sosa Henríquez M., Del Pino Montes J., Jydar Gimeno E. et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D // *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.* 2011. Vol. 3, N 1. P. 53–64.
48. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L., Bruyère O. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29, N 4. P. 305–313. doi: 10.1185/03007995.2013.766162
49. Aspray T.J., Bowring C., Fraser W., Gittoes N. et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary // *Age Ageing.* 2014. Vol. 43, N 5. P. 592–595.
50. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals scientific. Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority, 2006. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>. ISBN: 92-9199-014-0
51. Holick M.F. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up to-date perspective // *Mayo Clin. Proc.* 2015. Vol. 90. P. 561–564.
52. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930.
53. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D // *EFSA J.* 2012. Vol. 10, N 7. P. 2813. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2813/full>
54. Вржесинская О.А., Коденцова В.М. Использование в питании человека обогащенных пищевых продуктов: оценка максимально возможного поступления витаминов, железа, кальция // *Вопр. питания.* 2007. Т. 76, № 4. С. 41–48.
55. Veugelaers P.J., Ekwaru J.P. A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D // *Nutrients.* 2014. Vol. 6, N 10. P. 4472–4475.
56. Heaney R., Garland C., Baggerly C., French C. et al. A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D. *Nutrients.* 2014. Vol. 6. P. 4472–4475. doi: 10.3390/nu6104472 // *Nutrients.* 2015. Vol. 7, N 3. P. 1688–1690.

References

1. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88 (7): 720–55.
2. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e58725.
3. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin. *EFSA J.* 2012; 10 (7): 2813. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813
4. Hoang M.T., DeFina L.F., Willis B.L., Leonard D.S., et al. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: The Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86 (11): 1050–5.
5. Llewellyn D.J., Langa K.M., Lang I.A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009; 22 (3): 188–95.
6. Lee D.M., Tajar A., Ulubaev A., Pendelton N., et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 722–9.
7. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Dzhidzhikhina L.K., Gogoleva I.V. Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Ginekologiya [Gynecology].* 2016; 18 (3): 34–9.
8. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010; 8 (2): 1468. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1468/epdf>
9. Veugelaers P.J., Pham T.-M., Ekwaru J.P. Optimal vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in the general population. *Nutrients.* 2015; 7: 10 189–208.
10. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D., Whitfield K., et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7. CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
11. Draft Vitamin D and Health Report. Scientific Consultation: 22 July to 23 September 2015 SACN. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/447402/Draft_SACN_Vitamin_D_and_Health_Report.pdf
12. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014; 39 (4): 322–50. doi: 10.1111/mbu.12108.
13. Gromova O.A., Torshin I.Y. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis. In: E.I. Gusev, V.B. Spirichev (eds). Moscow: MTSNMO, 2013: 693 p. (in Russian)
14. Torshin I.Yu., Limanova O.A., Sardaryan I.S., Gromova O.A., et al. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations

- of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky]. 2015; 94 (2): 175–84. (in Russian)
15. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseyeva E.A., et al. Vitamin D insufficiency in adolescents: results of year-round screening in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2015; 12 (5): 528–31. doi: 10.15690/pf.v12i5.1453. (in Russian)
 16. Vitebskaya A.V., Smirnova G.E., Ilyin A.V. Vitamin D and calcium phosphorus metabolism indicators in children living in central Russia during the period of maximum insolation. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2010; (2): 2–6. (in Russian)
 17. Markova T.N., Markov D.S., Markelov T.N., Nigmatullina S.R., et al. The prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis risk factors in young adults. *Vestnik Chuvashskogo universiteta* [Bulletin of the University of Chuvashia]. 2012; (3): 441–6. (in Russian)
 18. Verbovoy A.F., Sharonov L.A., Kapishnikov A.V., Demidov D.V. Vitamin D3, osteoprotegerin and other hormonal and metabolic parameters in women with type 2 diabetes mellitus. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2012; (4): 23–7. (in Russian)
 19. Drygina L.B., Dorofeichik-Drygina N.A., Prokhorov O.V. The status of vitamin D in the formation osteodefitsita firefighters EMERCOM of Russia. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychnykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Security in Emergency Situations]. 2013; (3): 5–9. (in Russian)
 20. Karonova T.L., Grinyova E.N., Nikitin I.L., Tsvetkova E.V., et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwest region of Russia among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2013; (3): 3–7. (in Russian)
 21. Karonova T.L., Mikheyev E.P., Krasil'nikova E.I., Belyaev O.D., et al. Indicators of bone mineral density and the level of 25-hydroxyvitamin D serum in women of reproductive age. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2011; (3): 11–5. (in Russian)
 22. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Social program «Osteoskrining Russia» in action. *Farmateka* [Pharmateca]. 2012; (6): 90–93. (in Russian)
 23. Gorbachev D.O., Beketova N.A., Kodentsova V.M., Kosheleva O.V., et al. Assessment of vitamin status of the workers of Samara CHP plant according to data on vitamins intake and their levels in blood. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (3): 71–81. (in Russian)
 24. Kosheleva O.V., Beketova N.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., et al. Assessment of vitamin status in obese patients with arterial hypertension. *Voprosy dietologii* [Problems of Dietology]. 2016; 6 (2): 22–9. doi: 10.20953/2224-5448-2016-2-22-29. (in Russian)
 25. Beketova N.A., Sokolnikov A.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., et al. The vitamin status of pregnant women in Moscow: effect of multivitamin-mineral supplements. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (5): 61–7. (in Russian)
 26. Pludovski P., Karchmarevich E., Bayer M., Carter G., et al. Practical Guidelines for the supplementation of vitamin d and the treatment of deficits in central europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin d deficiency. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta* [Grodno Medical University Journal]. 2014; (2): 109–18. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-rekomendatsii-po-postupleniyu-vitaminad-i-lecheniyu-ego-defitsita-v-tsentralnoy-evrope-rekomenduemoepotrebleniyu> (date of access 22.09.2016). (in Russian)
 27. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Ecologo-geographic and food components of population vitamin D status. In: *Ecology. Economy. Computer science. Collection of articles: in 2 v. V. 1: System analysis and modeling of economic and ecological systems. Is. 1.* Rostov n/D: Publishing House of SSC RAS, 2016: 486–98. (in Russian)
 28. Laikam K.E. State system for monitoring nutritional status of the population. Federal State Statistics Service. 2014. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf. (in Russian)
 29. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Analysis of domestic and international experience in the use of fortified foods with vitamins. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (2): 31–50. (in Russian)
 30. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin and mineral supplements: relation-of the dose – effect. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2006; 75 (1): 30–9. (in Russian)
 31. Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. *Zemskiy doktor*. 2012; (2): 33–38. (in Russian)
 32. Holick M.F. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermato-Endocrinology*. 2012; 4 (2). URL: <http://www.tandfonline.com/toc/kder20/current>
 33. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle (eds). Washington, DC: National Academies Press, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
 34. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes. Endorsed by the NHMRC On 9 September 2005. URL: <https://www.nrv.gov.au/nutrients/vitamin-d>
 35. Moreiras O., Carbajal A., Cabrera L., et al. *Tablas de composicion de alimentos // Guia de Prácticas*. 16th ed. Madrid: Ediciones Pirámide, 2013.
 36. Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity ISBN 978–92–893–2670–4. URL: <http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002> Nord 2014:002 ISSN 0903–7004 © Nordic Council of Ministers 2014 Layout and ebook production: Narayana Press URL: <http://www.norden.org/en/theme/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>
 37. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012; 60: 241–6.
 38. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012; 60 (4): 241–6. doi: 10.1159/000337547. URL: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/DGE-Ann-Nutr-Metab-2012-60.pdf>
 39. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). EFSA J. 2016. URL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>
 40. Food and Drug Administration, HHS, et al. Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels. Final rule. *Federal Register*. 2016; 81 (103): 33 741. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/27/2016-11867/food-labeling-revision-of-the-nutrition-and-supplement-facts-labels#h-127>
 41. Health Council of the Netherlands. Evaluation of dietary reference values for vitamin D. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012. Publication N 2012/15E. ISBN: 978-90-5549-933-5. URL: <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201215EEvaluationDietaryReferenceVitaminD.pdf>
 42. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Pigarova E.A., Rozhen L.Y., et al. Clinical guidelines «Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention». 2015: 75 p. <http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>. (in Russian)
 43. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P., et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010; 21 (7): 1151–4.
 44. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
 45. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
 46. Bischoff-Ferrari H.A., Burckhardt P., Quack-Loetscher K., Gerber B., et al. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN). 2012. URL: <http://www.iccid.org/p142000804.html>

47. Gimez de Tejada Romero M.J., Sosa Henríquez M., Del Pino Montes J., Jydar Gimeno E., et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011; 3 (1): 53–64.
48. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L., Bruyère O., et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013; 29 (4): 305–13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162
49. Aspray T.J., Bowring C., Fraser W., Gittoes N., et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014; 43 (5): 592–5.
50. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals scientific. Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority, 2006. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>. ISBN: 92-9199-014-0
51. Holick M.F. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up to-date perspective. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90: 561–4.
52. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30.
53. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 2012; 10 (7): 2813. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2813/full>
54. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. Use in human nutrition fortified food products: maximum possible score of vitamins, iron and calcium. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2007; 76 (4): 41–8. (in Russian)
55. Veugelers P.J., Ekwaru J.P. A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D. *Nutrients.* 2014; 6 (10): 4472–5.
56. Heaney R., Garland C., Baggerly C., French C., et al. A Statistical Error in the Estimation of the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D. *Nutrients.* 2014; 6: 4472–75. doi: 10.3390/nu6104472. *Nutrients.* 2015; 7 (3): 1688–90.

Для корреспонденции

Голубкина Надежда Александровна – доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник лабораторно-аналитического центра ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт селекции и семеноводства овощных культур»

Адрес: 143080, Московская область, Одинцовский район, пос. ВНИИССОК, ул. Селекционная, д. 14

Телефон: (903) 118-50-30

E-mail: segolubkina@rambler.ru

Голубкина Н.А.¹, Полубояринов П.А.², Синдирева А.В.³

Селен в продуктах растительного происхождения

Selenium in food crops

Golubkina N.A.¹, Poluboyarinov P.A.², Sindireva A.V.³

¹ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт селекции и семеноводства овощных культур», Московская область, Одинцовский район, пос. ВНИИССОК

² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет архитектуры и строительства»

³ ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»

¹ All-Russian Institute of Vegetable Breeding and Seeds Production, Moscow Region, Odintsovo District, VNISSOK

² Penza State University of Architecture and Constructions

³ Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin

*Обогащение сельскохозяйственных растений селеном считается одним из наиболее эффективных и экономически выгодных путей оптимизации селенового статуса населения. С другой стороны, поскольку биологическая активность селена определяется не только дозой, но и химическими формами микроэлемента, крайне важным представляется выявление закономерностей биосинтеза последних различными сельскохозяйственными культурами. В обзоре представлены накопленные к настоящему времени сведения о химических формах селена в пищевых продуктах, включая продукты растениеводства. Приводятся сведения о влиянии обогащения сельскохозяйственных растений селеном на накопление специфических производных микроэлемента. Особое внимание уделяется растениям рода *Allium* и *Brassica*, способным накапливать высокие концентрации микроэлемента в метилированных формах, проявляющих выраженное антиканцерогенное действие. Обсуждаются пути метаболизма селена в растениях неаккумуляторах и гипераккумуляторах. Рассматриваются перспективы улучшения здоровья населения при использовании в питании зерновых и овощных культур, обогащенных селеном. Отмечаются успехи Финляндии в улучшении здоровья населения благодаря глобальному использованию удобрений, обогащенных селеном. Указываются важнейшие функциональные пищевые продукты на основе обогащенных селеном сельскохозяйственных растений, выпускаемые в настоящее время в промышленном масштабе в ряде стран.*

Ключевые слова: селен, растения, химические формы

Для цитирования: Голубкина Н.А., Полубояринов П.А., Синдирева А.В. Селен в продуктах растительного происхождения // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86. № 2. С. 63–69.

Статья поступила в редакцию 11.11.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Golubkina N.A., Poluboyarinov P.A., Sindireva A.V. Selenium in food crops. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2017; 86 (2): 63–9. (in Russian)

Received 11.11.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

Biofortification of food crops with selenium is considered to be one of the most effective and economically beneficial way in the human selenium status optimization. At the same time as biologically activity of selenium is determined not only by a dose but also by chemical forms of the element it seems especially important to reveal peculiarities of their biosynthesis by different agricultural crops. The review presents the last data on the chemical forms of selenium in food products including food crops. Effect of agricultural crops biofortification with selenium on accumulation of special chemical forms of the element is discussed. Special attention is paid to representatives of Allium and Brassica species, capable to accumulate high concentrations of methylated derivatives of the element known to possess intensive anticarcinogenic activity. Selenium metabolism in hyperaccumulators and non-accumulators of selenium is discussed. Possible beneficial effects of selenium enriched cereals and vegetables on human health are presented. Success of Finland in improvement of human health via global utilization of fertilizers, fortified with selenium is indicated. The most important functional food products based on selenium fortified vegetables produced in different countries and developed in Russia are described.

Keywords: selenium, plants, chemical forms

Эссенциальность селена (Se) для организма человека, участие этого микроэлемента в повышении иммунитета, антиоксидантного статуса и защите от кардиологических и ряда онкологических заболеваний, воздействия тяжелых металлов, нормализации репродуктивной функции и оптимизации работы мозга являются важнейшими стимулами исследований химических форм микроэлемента в живой природе и путей оптимизации селенового статуса населения. Известно, что около 15% населения мира, включая население многих развитых стран и России, испытывают недостаток потребления Se [1]. Являясь аналогом серы, Se способен замещать последнюю в различных соединениях, образуя соответственно селенаты (+6), селениты (+4), селениды (-2), а также органические производные. Среди возможных путей поступления микроэлемента в организм человека (с водой, воздухом, пищей) продукты питания занимают первое место как в количественном, так и в качественном отношении. В настоящее время общепризнано, что биологическая активность Se определяется не только дозой, но и химической формой, и, что особенно важно, именно химическая форма прежде всего ответственна за антиканцерогенные и кардиопротекторные действия производных Se [2].

В большинстве стран мира зерновые как основные пищевые продукты служат важнейшими источниками Se для человека. Так, для России вклад зерновых

в обеспеченность микроэлементом жителей составляет около 50%, в Финляндии и Великобритании – от 20 до 30% (табл. 1). Установлена прямая корреляция между уровнем Se в сыворотке крови населения различных регионов России и содержанием этого элемента в пшенице [3]. Различия в биогеохимических условиях проживания, в частности разная биодоступность Se почв для растений, составляют важнейшую причину огромных вариаций как в селеновом статусе населения разных стран мира, так и в содержании Se в основных пищевых продуктах. В мире выявляемые уровни Se в зерновых составляют интервал концентраций от 4–5 мкг/кг (эндемические регионы глубокого дефицита микроэлемента, например, Читинская область, Монголия) до 600 мкг/кг (США, Канада). Показательно, что в районах селенозов (например, отдельные провинции Индии) уровень Se в пшенице может достигать 70 мг/кг и более.

Концентрация Se в мышечной ткани сельскохозяйственных животных варьирует от 10 до 360 мкг/кг сырой массы, рыбы – от 10 до 1000 мкг/кг. При этом морепродукты и пелагические виды рыбы содержат наибольшие количества микроэлемента [4]. Важную роль в обеспеченности Se населения играет специализированная пищевая продукция диетического лечебного и профилактического питания.

В целом уровень потребления микроэлемента человеком зависит от места проживания, интенсивности импорта

Таблица 1. Вклад (в %) различных пищевых продуктов в общее потребление селена населением России и ряда зарубежных стран

Пищевой продукт	Россия		Финляндия [4]	Великобритания [2]	Корея [33]	Саудовская Аравия [32]
	Урал	Брянская область				
Продукты переработки зерновых	50	47	19	28	34,2	30,2
Бобовые	–	–	–	–	–	24,7
Мясо	20	16	40	28	19,9	20,3
Рыба	10	14	11	10	21,0	–
Молочные продукты	10	15	24	21	7,0	9,2
Яйца	5	3	3	4	7,3	6,9
Овощи и фрукты	3	3	6	7	4,7	7,9

пищевых продуктов, особенно зерновых, из других регионов и уровней потребления белка, поскольку среди органических форм Se наиболее распространены белковые производные, содержащие в своем составе аминокислоты селенометионин (SeMet) и селеноцистеин (SeCys).

Разработка условий разделения и идентификации производных Se с использованием масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, высокоэффективной жидкостной хроматографии и стабильных изотопов [5] дало возможность установить важнейшие природные соединения Se в живой природе и охарактеризовать принципиальные пути метаболизма микроэлемента у человека, животных и растений. Стадии метаболизма Se в растениях представлены на рис. 1.

Ключевым соединением метаболических превращений микроэлемента является селенид, образующийся последовательным восстановлением Se^{6+} с участием восстановленного глутатиона. Дальнейшее образование SeCys и SeMet обеспечивает формирование селеносодержащих белков. В условиях нагрузки Se образуются метилированные формы, причем часть из них (диметилселениды) являются летучими соединениями, а часть – производными Cys и Met (SeMe-SeCys, γ -Glu-SeMe-SeCys, SeMe-SeMet), не способными включаться в белки и изменять их биологическую активность. Такой механизм служит эффективным способом защиты растений от токсического воздействия соединений Se [2].

В растениях – гипераккумуляторах Se его предпочтительной формой является SeMe-SeCys и диметилдиселенид (DMDSe) (рис. 2).

Среди представленных в табл. 2 соединений Se наиболее часто в живой природе встречаются SeMet, SeCys, метилированные формы этих аминокислот (SeMe-SeMet, SeMe-SeCys, γ -Glu-SeMe-SeCys) и летучие соединения (DMSe и DMDSe). Показано существование полисахаридных производных Se (в обогащенном картофеле) [6]. Установлена возможность образования эфиров Se с длинноцепочечными углеводородами, объясняющая накопление микроэлемента в растительных восках и воске пчел [7]. По нашим данным, уровень Se в пчелином воске (Курская область) составляет около 150 мкг/кг.

Общепризнано, что образование летучих DMSe и DMDSe у растений и животных при значительной нагрузке Se отражает защиту организмов от токсического действия Se. Особый интерес вызывают метилированные формы Se-содержащих аминокислот и пептидов, обладающие выраженным антиканцерогенным действием [2].

Обращает внимание принципиальное различие в химических формах Se продуктов растительного и животного происхождения. Так, неотъемлемыми компонентами органов и тканей животных является наличие SeCys и SeMet как в свободном виде, так и в составе соответствующих белков, в то время как в растениях преобладает SeMet. Если синтез SeCys кодируется в организме млекопитающих и рыбы генетически (SeCys является, таким образом, 21-й эссенциальной ами-

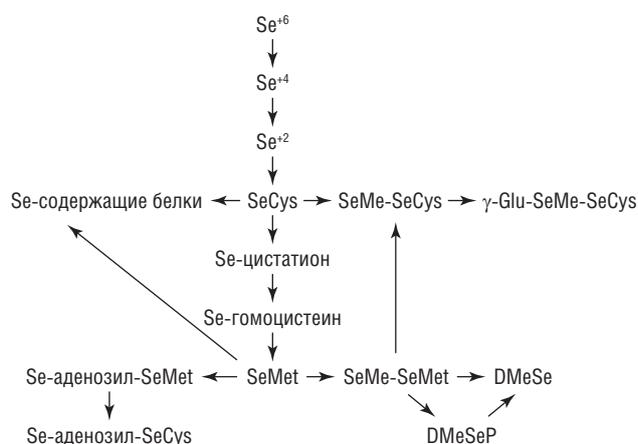


Рис. 1. Метаболизм селена в растениях

Me – метильная группа; DMSe – диметилселенид; DMeSeP – диметилселенофосфат.

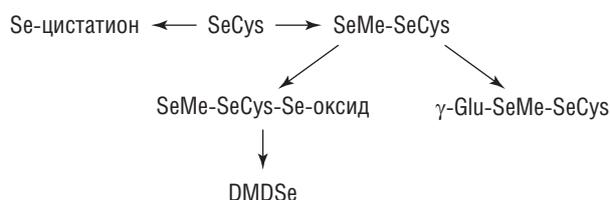


Рис. 2. Метаболизм селена в растениях гипераккумуляторах

нокислотой), то SeMet синтезируется исключительно в растениях из неорганических селенатов и селенитов, включаясь в белки организма человека неспецифически и образуя так называемый селеновый пул. Интересно, что в куриных яйцах SeMet накапливается преимущественно в белке (>50%), а SeCys – в желтке (>50%). В коровьем молоке Se в равной степени присутствует в виде SeCys и SeMet, однако при внесении в корма Se-содержащих премиксов в продукте преобладает SeMet.

Растения – важнейшие организмы на Земле, отличающиеся максимально выраженной способностью превращать неорганические формы Se в органические. В зависимости от устойчивости организма к высоким концентрациям Se и способности накапливать определенные уровни микроэлемента без видимых явлений токсикозов все растения делят на неаккумуляторы, вторичные аккумуляторы и гипераккумуляторы Se. Типичными местами произрастания последних растений являются районы селенозов, а уровни накопления Se в растительной ткани в этих регионах достигают 10 г на 1 кг сухой массы [8]. Важнейшими представителями гипераккумуляторов являются некоторые астровые, отдельные представители астрагалов и *Stanleya pinnata*. Группу вторичных аккумуляторов селена составляют, как правило, представители рода *Allium* и *Brassica* – растений, накапливающих значительные количества аналога Se – серы. В обычных условиях вегетации концентрация Se в этих растениях невелика, однако при нагрузке Se уровень аккумуляции микроэлемента может достигать 1 г на 1 кг сухой массы. Однако большинство сельскохо-

зайственных растений крайне чувствительны к повышенным концентрациям Se и аккумулируют, как правило, не более 100 мкг/кг, лишь при нагрузке этим микроэлементом увеличивая содержание Se до 1–5 мг на 1 кг сухой массы. Наиболее изученными вторичными аккумуляторами Se служат чеснок, лук, брокколи, получившая широкое распространение в европейских странах китайская листовая капуста пак-чой, брюссельская капуста.

Вопрос обогащения сельскохозяйственных растений Se диктуется как возможностью эффективной оптимизации селенового статуса населения путем повышения содержания Se в основных пищевых продуктах, так и возможностью защиты организма от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Объектами первого направления являются: 1) пшеница и рис, являющиеся основными продуктами в питании более половины населения мира; 2) кукуруза, наиболее широко используемая в большинстве стран Африки и Центральной Америки; 3) фасоль – традиционная культура Африки и Латинской Америки. Объектами второго направления служат овощные культуры.

В настоящее время общепризнано, что агрохимическое обогащение растений Se – наиболее перспективный прием решения проблемы недостаточности Se у человека и животных [2]. В зависимости от метода внесения микроэлемента (в почву, опрыскивание раствором солей селена, вымачивание семян в растворе солей Se) и формы вносимого Se (селенат, селенит, органический селен) компонентный состав Se-содержащих соединений и концентрации последних в растениях будут

изменяться. Тем не менее можно выделить предпочтительные формы микроэлемента в конечных продуктах (табл. 3). Практически во всех сельскохозяйственных растениях обогащение Se приводит к образованию значительных количеств SeMet, в то время как у овощных культур наряду с SeMet также интенсивно синтезируются метилированные формы.

Известные исследования биологического действия таких продуктов подтверждают перспективность рассматриваемого направления. Листья зеленого чая после биофортификации растений Se проявляют антиканцерогенную активность по отношению к раку прямой кишки, легких, а также обладают пребиотическими свойствами, способствуя росту и развитию бифидо- и лактобактерий в кишечнике более интенсивно, чем чай, не обогащенный микроэлементом [22]. В крупномасштабных исследованиях [23] было установлено, что обогащенные пекарские дрожжи, в которых основной формой Se является SeMet, в дозе 200 мкг Se в день снижают риск возникновения и развития рака предстательной железы и рака желудка. Выявлен дозозависимый ингибирующий эффект бразильских орехов (в интервале 1–3 мг Se на 1 кг корма) на подавление химически индуцируемой опухоли молочной железы у крыс [2]. Аналогичные результаты были получены при введении в корм лабораторным животным обогащенного селеном чеснока в дозе 3 мг Se на 1 кг корма [24]. Селеноцистин в дозе 0,3 г Se на 1 т корма уменьшал уровень аккумуляции As, Pb и Sn в мышечной ткани перепелов соответственно на 21, 69 и 63% [25].

Таблица 2. Химические формы селена в биосфере

Наименование	Формула
Селенаты	SeO_4^{2-}
Селениты	SeO_3^{2-}
Наночастицы селена	Se^0
Селеноглюкозиды	$Glu-Se-Glu$
Селеномочевина	$Se-C(NH_2)$
Ион триметилселенония	$(CH_3)_3-Se^+$
Se-содержащие белки	$P-NH-CH(CO-P)-CH_2-SeH^*$; $P-NH-CH(CO-P)-CH_2-CH_2-SeH^*$
Se-цистеин (SeCys)	$HOOC-CH(NH_2)-CH_2-SeH$
Se-цистин (SeCys ₂)	$[HOOC-CH(NH_2)-CH_2-Se]_2$
Se-метионин (SeMet)	$HOOC-C(NH_2)-CH_2-CH_2-SeH$
Se-бетаин	$Se-C(O)-CH_2-N^+H_3$
Se-гомоцистеин	$HOOC-CH(NH_2)OCH_2-CH_2-SeH$
Se-аденозил-гомоцистеин	$H_3C-Se-(CH_2)_2-CH(COOH)-NH-CH_2-Ad^{**}$
Se-цистамин	$(H_2N-CH_2-CH_2-Se)_2$
Se-цистатион	$HOOC-CH(NH_2)-Se-CH(NH_2)-COOH$
Se-лантионин	$HOOC-CH(NH_2)-CH_2-Se-CH(NH_2)-COOH$
Se-метил-Se-цистеин (SeMe-SeCys)	$HOOC-CH(NH_2)-CH_2-Se-CH_3$
Se-метил-Se-метионин (SeMe-SeMet)	$HOOC-CH(NH_2)-CH_2-CH_2-Se-CH_3$
γ-Глутамил-Se-метил-Se-цистеин (γ-Glu-SeMe-SeCys)	$HOOC-CH(NH_2)-(CH_2)_2-C(O)-NH-CH(COOH)-CH_2-Se-CH_3$
Диметилселенид (DMSe)	$CH_3-Se-CH_3$
Диметилдиселенид (DMDS ₂)	$(CH_3-Se)_2$
Эфиры [7]	$R-O-Se(=O)-R$

* – P – полипептидная цепь; ** – Ad – остаток аденина.

Таблица 3. Компонентный состав селеносодержащих соединений в сельскохозяйственных растениях, обогащенных селеном

Растения	SeMet	SeCys	(SeCys) ₂	SeMe-SeCys	γ-Glu-SeMe-SeCys	Другое	Литература
Пшеница, рис, ячмень, гречиха	+	–	–	–	–	–	[9–11]
Фасоль	+	–	–	+	–	–	[12]
Шиитакэ	+	–	–	–	–	–	[13]
Чеснок	+	+	+	+	+	Se-цистатин	[9]
Редис	+	–	+	+	–	–	[9]
Брокколи	+	–	–	+	+	–	[9]
Индийская горчица	+	–	–	+	–	Se-гомоцистеин, Se-цистатин	[14]
Пак-чой	+	+	–	+	–	–	[15]
Лук репчатый листья	+	–	+	+	–	–	[16]
Бразильский орех	+	–	+	–	–	–	[17]
Астрагал	+	–	+	+	–	–	[9]
Лук-батун	+	–	+	+	–	Se-цистатин	[18]
Лук-порей	+	–	–	+	–	–	
Морковь	+	–	–	–	+	–	[19]
Картофель	+	–	+	+	–	Se-полисахариды	[6]
Соя, лен, люцерна*	+	–	+	–	–	–	[20]
Томаты	+	–	–	+	–	–	[21]
Зеленый чай	+	–	–	–	–	Se-полисахариды, Se-полифенолы	[22]

* – проростки.

Использование селеноцистина в составе подкормки семей-стартеров повышало выход маток пчел [26]. На раковых клетках предстательной железы человека установлено, что проростки брокколи, обогащенные Se, ингибируют пролиферацию клеток, уменьшают секрецию простатического специфического антигена и индуцируют апоптоз раковых клеток [27]. Потребление брокколи, обогащенной Se, в дозе 2 мкг Se на 1 г корма достоверно снижало число случаев химически индуцированного рака прямой кишки у крыс [28], а также уменьшало частоту случаев опухолей тонкой (в 1,4 раза) и толстой кишки (в 4,5 раза) в опыте на множественной кишечной неоплазии мышей [29]. Показано значительное снижение частоты случаев химически индуцированной опухоли молочной железы (на 46%) у крыс при введении в корм проростков дайкона (ближайший родственник редиса), обогащенных Se [30]. Установлено, что потребление паприки, обогащенной Se, в дозе 90 мкг Se/день на фоне ежедневного приема 300 мг ацетата витамина E позволяет сократить время лечения и увеличить продолжительность ремиссии больных с острым алкогольным гепатитом [31].

В связи с важной биологической ролью производных Se овощных культур в настоящее время в ряде стран налажено промышленное производство отдельных продуктов растениеводства, обогащенных Se: чеснока в США (фирма «Sabinsa»), зеленого чая в Китае (Yulu green tea, фирма «Enshi Lizheng Trade Co.»), томатов в Великобритании (фирма «Marks&Spencer»). В России единственным, наверное, выпускаемым в промышленном масштабе функциональным продуктом питания с повышенным содержанием Se являются куриные яйца. Продукты растениеводства, обогащение которых обеспечивает накопление в продуктах биологически активных метилированных форм Se-содержащих аминокислот, в стране отсутствуют, а разработки в этом направлении до сих пор не выходят за рамки вегетационных/лабораторных исследований.

Очевидно, с позиции практики разработка технологии обогащения овощной продукции Se и промышленное внедрение таких технологий в России может стать важным этапом в снижении уровня смертности от кардиологических и онкологических заболеваний и улучшении здоровья населения.

Сведения об авторах

Голубкина Надежда Александровна – доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник лабораторно-аналитического центра ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт селекции и семеноводства овощных культур» (Московская область, Одинцовский район, пос. ВНИИССОК)

E-mail: segolubkina@rambler.ru

Полубояринов Павел Аркадьевич – кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры «Физика и химия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет архитектуры и строительства»

E-mail: 89502304876@yandex.ru

Синдирева Анна Владимировна – доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры экологии ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»
E-mail: sindireva72@mail.ru

Литература

- Combs G.F. Selenium in global food systems // Br. J. Nutr. 2001. Vol. 85. P. 517–547.
- Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R. et al. Selenium in human health and disease // Antioxid. Redox Signal. 2011. Vol. 14, N 7. P. 1337–1383.
- Golubkina N.A., Alfthan G.V. The human selenium status in 27 regions of Russia // J. Trace Elem. Med. Biol. 1999. Vol. 13, N 1–2. P. 15–20.
- Голубкина Н.А., Папазян Т.Т. Селен в питании. Растения, животные, человек. 2006. М.: Печатный город, 269 с.
- B'Hymer C., Caruso J.A. Selenium speciation analysis using inductively coupled plasma-mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2006. Vol. 1114. P. 1–20.
- Cuderman P., Kreft I., Germ M., Kova M. et al. Selenium species in selenium-enriched and drought-exposed potatoes // J. Agric. Food Chem. 2008. Vol. 56. P. 9114–9120.
- Rosenfeld I., Beath O.A. Selenium Geobotany, Biochemistry, Toxicity and Nutrition. New York; London: Acad. Press, 2013. 411 p.
- Pilon-Smith E.A.H., Quinn C.F. Selenium metabolism in plants // Cell Biology of Metals and Nutrients. Plant Cell Monographs. Berlin: Springer, 2010. Vol. 17. P. 225–241.
- Pyrzyńska K. Selenium speciation in enriched vegetables // Food Chem. 2009. Vol. 114. P. 1183–1191.
- Zhao Y.Q., Zheng J.P., Yang M.W., Yang G.D. et al. Speciation analysis of selenium in rice samples by using capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry // Talanta. 2011. Vol. 84, N 3. P. 983–988.
- Golob A., Germ M., Kreft I., Zelnik I. et al. Selenium uptake and Se compounds in Se-treated Buckwheat // Acta Bot. Croat. 2016. Vol. 75, N 1. P. 17–24.
- Smrkolj P., Osvald M., Osvald J., Stibilj V. Selenium uptake and species distribution in selenium-enriched bean (*Phaseolus vulgaris* L.) seeds obtained by two different cultivations // Eur. Food Res. Technol. 2007. Vol. 225. P. 233–237.
- Ogra Y., Ishiwata K., Ruiz Encinar J., Lobinski R. et al. Speciation of selenium in selenium-enriched shiitake mushroom, *Lentinula edodes* // Anal. Bioanal. Chem. 2004. Vol. 379. P. 861–866.
- Eiche E., Bardelli F., Nothstein A.K., Charlet L. et al. Selenium distribution and speciation in plant parts of wheat (*Triticum aestivum*) and Indian mustard (*Brassica juncea*) from a seleniferous area of Punjab, India // Sci. Total Environ. 2015. Vol. 505. P. 952–961.
- Thosaikham W., Jitmanee K., Sittipout R., Maneetong S. et al. Evaluation of selenium species in selenium-enriched pakchoi (*Brassica chinensis* Jus Ivar parachinensis (Bailey) Tsen & Lee) using mixed ion-pair reversed phase HPLC-ICP-MS // Food Chem. 2014. Vol. 145. P. 736–742.
- Kapolna E., Laursen K.H., Husted S., Larsen E.H. Bio-fortification and isotopic labeling of Se metabolites in onions and carrots following foliar application of Se and ⁷⁷Se // Food Chem. 2012. Vol. 133, N 3. P. 650–657.
- Vonderheide A.P., Wrobel K., Kannamkumarath S.S., B'Hymer C. et al. Characterization of selenium species in Brazil nuts by HPLC-ICP-MS and ES-MS // J. Agric. Food Chem. 2002. Vol. 50, N 20. P. 5722–5728.
- Kapolna E., Fodor P. Bioavailability of selenium from selenium-enriched green onions (*Allium fistulosum*) and chives (*Allium schoenoprasum*) after in vitro gastrointestinal digestion // Int. J. Food Sci. Nutr. 2007. Vol. 58, N 4. P. 282–296.
- Kapolna E., Hillestrom P.R., Laursen K.H., Husted S. et al. Effect of foliar application of selenium on its uptake and speciation in carrot // Food Chem. 2009. Vol. 115, N 4. P. 1357–1363.
- Funes-Collado V., Morell-Garcia A., Rubio R., Lopez-Sanchez J. Fermin Study of selenocompounds from Se-enriched culture of edible sprouts // Food Chem. 2013. Vol. 141, N 4. P. 3738–3743.
- Arulselvi N.D., Arulselvi P.I. Effect of selenium fortification on biochemical activities of tomato (*Solanum Lycopersicum*) plants // Indo Am. J. Pharm. Res. 2014. Vol. 4, N 10. P. 3997–4005.
- Liang J., Puligundla P., Ko S., Wan X.-C. A Review on Selenium-Enriched Green Tea: Fortification Methods, Biological Activities and Application Prospect // Sains Malaysiana. 2014. Vol. 43, N 11. P. 1685–1692.
- Clark L.C., Combs G.F., Turnbull D.W. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin // JAMA. 1996. Vol. 276, N 24. P. 1957–1963.
- Ip C., Lisk K.D., Stoewsand G.S. Mammary cancer prevention by regular garlic and selenium-enriched garlic // Nutr. Cancer. 1992. Vol. 17. P. 279–284.
- Полубояринов П.А., Голубкина Н.А., Глебова Н.Н. Перспективность использования селеноцистина для получения обогащенных селеном мяса и яиц перепела японского (*Coturnix coturnix japonica*) // Вестн. ОрГУ. 2016. № 10 (198). С. 74–78.
- Полубояринов П.А., Невитов М.Н., Остапчук А.В., Цыганов С.В. Вывод пчелиных маток с использованием селен содержащих препаратов // Пчеловодство. 2016. № 3. С. 16–18.
- Abdulah R., Faried A., Kobayashi K., Yamazaki C., Suradji W. et al. Selenium enrichment of broccoli sprout extract increases chemosensitivity and apoptosis of LNCaP prostate cancer cells // BMC Cancer. 2009. Vol. 9. P. 414–418.
- Finley J.W., Davis C.D., Feng Y. Selenium from high selenium broccoli protects rats from colon cancer // J. Nutr. 2000. Vol. 130, N 9. P. 2384–2389.
- Davis C.D., Zeng H., Finley J.W. Selenium-enriched broccoli decreases intestinal tumorigenesis in multiple intestinal neoplasia mice // J. Nutr. 2002. Vol. 132, N 2. P. 307–309.
- Yamanoshita O., Ichihara S., Hama H., Ichihara G. et al. Chemopreventive effect of selenium-enriched Japanese radish sprout against breast cancer induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene in rats // Tohoku J. Exp. Med. 2007. Vol. 212, N 2. P. 191–198.
- Рудь С.С., Буякова Н.Г., Голубкина Н.А., Ковальский Ю.Г. и др. Пат. РФ № 2555536. Способ комбинированного лечения острого алкогольного гепатита органическим селеном и витамином Е. 2015.
- Khairia M. Al-Ahmary selenium content in selected foods from Saudi Arabian market and estimation of the daily intake // King Saud University Arabian J. Chem. 2009. Vol. 2. P. 95–99.
- Choi Y., Kim J., Lee H.-S., Kim Cho-il et al. Selenium content in representative Korean foods // J. Food Comp. Anal. 2009. Vol. 22. P. 117–122.

References

- Combs G.F. Selenium in global food systems. Br J Nutr. 2001; 85: 517–47.
- Fairweather-Tait S.J., Bao Y., Broadley M.R., Collings R., et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2011; 14 (7): 1337–83.
- Golubkina N.A., Alfthan G.V. The human selenium status in 27 regions of Russia. J Trace Elem Med Biol. 1999; 13 (1–2): 15–20.
- Golubkina N.A., Papazyan T.T. Selenium in nutrition. Plants, animals, human beings. Moscow: Pechatny gorod, 2006: 269 p. (in Russian)

5. B'Hymer C., Caruso J.A. Selenium speciation analysis using inductively coupled plasma-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2006; 1114: 1–20.
6. Cuderman P., Kreft I., Germ M., Kova M., et al. Selenium species in selenium-enriched and drought-exposed potatoes. *J Agric Food Chem*. 2008; 56: 9114–20.
7. Rosenfeld I., Beath O.A. Selenium geobotany, biochemistry, toxicity and nutrition. New York; London: Acad. Press, 2013: 411 p.
8. Pilon-Smith E.A.H., Quinn C.F. Selenium metabolism in plants. In: *Cell Biology of Metals and Nutrients. Plant Cell Monographs*. Berlin : Springer, 2010. Vol. 17: 225–241.
9. Pyrzynska K. Selenium speciation in enriched vegetables. *Food Chem*. 2009; 114: 1183–91.
10. Zhao Y.Q., Zheng J.P., Yang M.W., Yang G.D., et al. Speciation analysis of selenium in rice samples by using capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta*. 2011; 84 (3): 983–8.
11. Golob A., Germ M., Kreft I., Zelnik I., et al. Selenium uptake and Se compounds in Se-treated Buckwheat. *Acta Bot Croat*. 2016; 75 (1): 17–24.
12. Smrkolj P., Osvald M., Osvald J., Stibilj V. Selenium uptake and species distribution in selenium-enriched bean (*Phaseolus vulgaris* L.) seeds obtained by two different cultivations. *Eur Food Res. Technol*. 2007; 225: 233–37.
13. Ogra Y., Ishiwata K., Ruiz Encinar J., Lobinski R., et al. Speciation of selenium in selenium-enriched shiitake mushroom, *Lentinula edodes*. *Anal Bioanal Chem*. 2004; 379: 861–6.
14. Eiche E., Bardelli F., Nothstein A.K., Charlet L., et al. Selenium distribution and speciation in plant parts of wheat (*Triticumaestivum*) and Indian mustard (*Brassica juncea*) from a seleniferous area of Punjab, India. *Sci Total Environ*. 2015; 505: 952–61.
15. Thosaikham W., Jitmanee K., Sittipout R., Maneetong S., et al. Evaluation of selenium species in selenium-enriched pakchoi (*Brassica chinensis* Jus Ivar parachinensis (Bailey) Tsen & Lee) using mixed ion-pair reversed phase HPLC-ICP-MS. *Food Chem*. 2014; 145: 736–42.
16. Kopolna E., Laursen K.H., Husted S., Larsen E.H. Bio-fortification and isotopic labeling of Se metabolites in onions and carrots following foliar application of Se and ⁷⁷Se. *Food Chem*. 2012; 133 (3): 650–7.
17. Vonderheide A.P., Wrobel K., Kannamkumarath S.S., B'Hymer C., et al. Characterization of selenium species in Brazil nuts by HPLC-ICP-MS and ES-MS. *J Agric Food. Chem*. 2002; 50 (20): 5722–8.
18. Kopolna E., Fodor P. Bioavailability of selenium from selenium-enriched green onions (*Allium fistulosum*) and chives (*Allium schoenoprasum*) after in vitro gastrointestinal digestion. *Int J Food Sci Nutr*. 2007; 58 (4): 282–96.
19. Kopolna E., Hillestrom P.R., Laursen K.H., Husted S., et al. Effect of foliar application of selenium on its uptake and speciation in carrot. *Food Chem*. 2009; 115 (4): 1357–63.
20. Funes-Collado V., Morell-Garcia A., Rubio R., Lopez-Sanchez J. Fermin Study of selenocompounds from Se-enriched culture of edible sprouts. *Food Chem*. 2013; 141 (4): 3738–43.
21. Arulselvi N.D., Arulselvi P.I. Effect of selenium fortification on biochemical activities of tomato (*Solanum Lycopersicum*) plants. *Indo Am J Pharm Res*. 2014; 4 (10): 3997–4005.
22. Liang J., Puligundla P., Ko S., Wan X.-C. A Review on Selenium-Enriched Green Tea: Fortification Methods, Biological Activities and Application Prospect. *Sains Malaysiana*. 2014; 43 (11): 1685–92.
23. Clark L.C., Combs G.F., Turnbull D.W., et al Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *JAMA*. 1996; 276 (24): 1957–63.
24. Ip C., Lisk K.D., Stoewsand G.S. Mammary cancer prevention by regular garlic and selenium-enriched garlic. *Nutr Cancer*. 1992; 17: 279–84.
25. Poluboyarinov P.A., Golubkina N.A., Glebova N.N. Prospects of selenocystine utilization for production of Japanese quail meat and eggs with elevated levels of selenium. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Vestnik of Orenburg State University]*. 2016; 10 (198): 74–8. (in Russian)
26. Poluboyarinov P.A., Nevitov M.N., Ostapchuck A.V., Tsiganov S.V. Selenium containing preparations in withdrawal of queen bees. *Pchelovodstvo [Beekeeping]*. 2016; (3): 16–8. (in Russian)
27. Abdulah R., Faried A., Kobayashi K., Yamazaki C., Suradji W., et al. Selenium enrichment of broccoli sprout extract increases chemosensitivity and apoptosis of LNCaP prostate cancer cells. *BMC Cancer*. 2009; 9: 414–8.
28. Finley J.W., Davis C.D., Feng Y. Selenium from high selenium broccoli protects rats from colon cancer. *J Nutr*. 2000; 130 (9): 2384–9.
29. Davis C.D., Zeng H., Finley J.W. Selenium-enriched broccoli decreases intestinal tumorigenesis in multiple intestinal neoplasia mice. *J Nutr*. 2002; 132 (2): 307–9.
30. Yamanoshita O., Ichihara S., Hama H., Ichihara G., et al. Chemopreventive effect of selenium-enriched Japanese radish sprout against breast cancer induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene in rats. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 212 (2): 191–8.
31. Rud' S.S., Nuyakova N.G., Golubkina N.A., Kovalsky J.G., et al. RF patent N 2555536 «Method of combined treatment of severe alcoholic hepatitis with organic selenium and vitamin E». 2015 (in Russian)
32. Khairia M. Al-Ahmary selenium content in selected foods from Saudi Arabian market and estimation of the daily intake. *King Saud University Arabian J Chem*. 2009; 2: 95–9.
33. Choi Y., Kim J., Lee H.-S., Kim Cho-il, et al. Selenium content in representative Korean foods. *J Food Comp Anal*. 2009; 22: 117–22.

Для корреспонденции

Стефанова Изабелла Львовна – доктор технических наук, главный научный сотрудник лаборатории технологии детских и специальных продуктов Всероссийского научно-исследовательского института птицеперерабатывающей промышленности – филиала ФГБНУ «Федеральный научный центр “Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства”» РАН
 Адрес: 141552, Московская область, Солнечногорский район, п/о Ржавки
 Телефон: (495) 944-53-30
 E-mail: dp.vniipp@mail.ru

Стефанова И.Л., Мазо В.К., Мокшанцева И.В.

Получение и физико-химическая характеристика функционального пищевого ингредиента – комплекса цинка с ферментоллизатом белка куриного яйца

Preparation and physical-chemical characteristics of functional food ingredient – zinc complex with egg protein fermentolysate

Stefanova I.L., Mazo V.K., Mokshantseva I.V.

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

All-Russian Scientific Research Institute of Poultry Processing Industry – Branch of the Federal Scientific Center «All-Russian Research and Technological Poultry Institute» of Russian Academy of Sciences Moscow Region, Solnechnogorsk District, Rzhavki

Использование биотехнологического подхода, включающего ферментативный гидролиз пищевых белков и последующее комплексообразование с эссенциальными микроэлементами (ЭМ), позволяет получать новые пищевые источники этих ЭМ – облигатных антиоксидантов (цинка, меди, марганца) в органической высокобиодоступной форме. Получен и физико-химически охарактеризован новый пищевой источник органической формы цинка в виде комплекса этого ЭМ с пептидными фракциями ферментолизата коагулированного яичного белка. Ингибиторная активность нативного яичного белка была снижена в 2 раза его коагуляцией – одностадийной термической обработкой до +88 °С. Протеолиз коагулированного яичного белка проведен в течение 2 временных интервалов (2 и 5 ч) ферментными препаратами – протеазами бактериального происхождения (нейтральная протеаза В 2256, щелочная протеаза С 1986 и щелочная протеаза протозим В). В составе гидролизатов охарактеризовано молекулярно-массовое распределение пептидных фракций методом эксклюзионной хроматографии и определено содержание азота по методу Кьельдаля. 5-часовой протеолиз при использовании ферментного препарата протозим В позволил перевести в водорастворимую фазу 85% общего азота относительно исходного коагулированного яичного белка. В этом гидролизате содержание пептидных фракций с молекулярной массой в интервале от 1,1 до 6,9 кДа составило 58%,

Для цитирования: Стефанова И.Л., Мазо В.К., Мокшанцева И.В. Получение и физико-химическая характеристика функционального пищевого ингредиента – комплекса цинка с ферментоллизатом белка куриного яйца // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86. № 2. С. 70–75.

Статья поступила в редакцию 10.11.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Stefanova I.L., Mazo V.K., Mokshantseva I.V. Preparation and physical-chemical characteristics of functional food ingredient – zinc complex with egg protein fermentolysate. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2017; 86 (2): 70–5. (in Russian)

Received 10.11.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

менее 1,1кДа – 21%, содержание цинка в составе комплекса с гидролизатом – 19 мг/г. Обсуждается перспективность масштабирования использованного в работе биотехнологического подхода для получения в промышленных условиях высококонцентрированного пищевого источника цинка в органической форме, предназначенного для использования в качестве микроингредиента специализированных продуктов для профилактики микроэлементной недостаточности.

Ключевые слова: белок куриного яйца, цинк, ферментативные гидролизаты, комплексы, функциональные пищевые ингредиенты, функциональные пищевые продукты

The use of biotechnological approach, including obtaining of food protein fermentative hydrolysates, following their combination with essential microelements (EM), allows to obtain new nutritional sources of these EM-obligate antioxidants (zinc, copper, manganese) in organic high-bioavailable form. In this research new nutritional source of zinc organic form as a complex with peptide fractions of fermentolysate of coagulated egg protein was obtained and was characterized by physical-chemical methods. Inhibitory activity of native egg protein lowered by 2 fold under coagulation with one-stage thermal processing ($t = +88\text{ }^{\circ}\text{C}$). The proteolysis of coagulated egg protein was performed within two time intervals (2 and 5 hours) by enzymatic preparations, proteases of bacterium origin (neutral Protease B 2256, alkaline protease C 1986 and alkaline protease Protozim B). A molecular weight distribution of peptide fractions in obtained fermentolysates was characterized by the method of exclusion chromatography and nitrogen concentration was determined by Kjehldal method. Water-soluble phase, obtained by means of 5 hours fermentolysis using enzymatic preparation Protozim B, contained 85% of general nitrogen against original coagulated egg protein. The concentration of peptide fraction with the molecular weight 1.1–6.9 kD was 58% and less than 1.1 kD – 21%. This fermentolysate was used to obtain a complex with zinc. Zinc concentration in complex was 19 mg/g. Technological approach used in this work allowed to obtain a new high concentrated food source of zinc in organic form as an ingredient of specialized foods for microelement deficiency prevention is prospective.

Keywords: egg protein, zinc, enzymatic hydrolysates, complexes, functional food ingredients, functional foods

При дефиците или недостаточности в рационе человека эссенциальных микроэлементов (ЭМ) – облигатных пищевых антиоксидантов, в том числе цинка, повышается риск свободнорадикальной патологии, проявляющейся многочисленными болезнями и клиническими синдромами [1, 2].

Выявление и количественная оценка недостаточной обеспеченности цинком довольно трудоемки, поскольку определение цинка в плазме крови позволяет обнаружить лишь тяжелую степень его дефицита [3]. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что неадекватная обеспеченность этим ЭМ (в основном вследствие его недостаточного поступления с пищей и/или низкой усвояемости в составе пищевых продуктов растительного происхождения) распространена в странах Юго-Восточной Азии, Африки, в ряде регионов Европы, а также в России [4–6].

Практическая реализация программ, направленных на диетическую профилактику и коррекцию микроэлементной недостаточности, предполагает, во-первых, обогащение эссенциальными микроэлементами пищевых продуктов массового потребления, доступных для всех групп детского и взрослого населения, регулярно используемых в повседневном питании, и, во-вторых, широкое производство специ-

ализированной продукции, включающей диетические профилактические и лечебные продукты, биологически активные добавки (БАД) к пище, продукты для питания спортсменов, детей раннего возраста, функциональные пищевые продукты [7]. Отнесение пищевого продукта к категории «функциональный» определяется наличием в его составе (в определенных количественных соотношениях) функциональных пищевых ингредиентов (ФПИ), потребление которых с позиций доказательной медицины способствует снижению риска развития алиментарно-зависимых заболеваний, сохранению и улучшению здоровья [8]. Качество ФПИ, как дополнительных концентрированных источников ЭМ, прежде всего должно обеспечиваться их высокой усвояемостью и одновременно безопасностью, а эффективность в полной мере должна отвечать требованиям доказательной медицины. Использование биотехнологического подхода, включающего ферментативный гидролиз пищевых белков и последующее комплексообразование с эссенциальными микроэлементами (ЭМ) с незаполненной d-электронной оболочкой, позволяет получать новые пищевые источники этих ЭМ – облигатных антиоксидантов (цинка, меди, марганца) в органической высокобиодоступной форме [1].

Перспективным исходным пищевым белком – объектом ферментализации для последующего получения органической формы цинка в качестве ФПИ является белок куриного яйца, обеспечивающий, как известно, питание эмбриона и обладающий биологической ценностью, превышающей этот показатель для большинства других пищевых белков [9]. Данные сравнительной оценки содержания незаменимых аминокислот в белковой части яйца и в составе «идеального белка» по шкале FAO/ВОЗ свидетельствуют об отсутствии лимитирующих аминокислот в составе яичного белка. Переваривание сырого яичного белка в желудочно-кишечном тракте существенно снижается, поскольку в его составе содержатся ингибитор сериновых протеиназ овомукоид (около 10%) и в существенно меньших количествах некоторые другие ингибиторы ферментов (овоингибитор, овостатин, цистатин). Соответственно сырой яичный белок не только плохо усваивается, но и может снижать усвояемость других белков пищи. Тепловая обработка снижает ингибиторную активность овомукоида, облегчая его протеолиз *in vitro* [10].

Цель работы – представить результаты исследования, направленного на получение и физико-химическую характеристику нового пищевого источника органической формы цинка в виде комплекса этого ЭМ с пептидными фракциями ферментализата коагулированного яичного белка.

Материал и методы

Образец коагулированного яичного белка был получен его отделением от желтка, перемешиванием жидкой белковой массы, подкислением лимонной кислотой с добавлением хлористого натрия (0,13 и 0,8% соответственно), выдерживанием при комнатной температуре (24 °С) в течение 15 мин и последующей одностадийной тепловой обработкой смеси (нагревание до +88 °С при постоянном перемешивании). После этого была отделена жидкая фаза, а полученный коагулят охлажден и лиофильно высушен. Образец нативного яичного белка был получен его отделением от желтка и лиофильно высушен.

При проведении ферментативного гидролиза использовали протеазы бактериального происхождения: нейтральная протеаза В 2256 (производитель – *Bacillus licheniformis*, активность 57775 ед/г, Ладыженский завод ферментных препаратов, Украина), щелочная протеаза С 1986 (производитель – *Acremonium*, 77850 ед/г, Ладыженский завод ферментных препаратов, Украина) и щелочная протеаза протозим В (активность 100 000 ед/г, «Микробиопром», Украина). Ферментативные активности определены согласно [11].

Определение ингибиторной активности нативного и коагулированного яичного белка по отношению к трипсину из поджелудочной железы крупного рогатого скота («Sigma», США) проведено согласно методике [12] с некоторыми модификациями. Навески 4,00 г на-

тивного или коагулированного яичного белка диспергировали в объеме 36,0 см³ 0,01М фосфатно-солевого буфера (рН 7,4) в течение 1 ч при постоянном перемешивании при комнатной температуре (24 °С) с последующим центрифугированием (3000 об/мин, 15 мин, центрифуга 6В, Векман, Германия) Для проведения реакции в пробирки вносили по 0,2 см³ супернатанта (в различных разведениях: 10–3200 раз), по 1,7 см³ 0,1 М трис-НCl, рН 7,8 с 0,001 М Ca²⁺ и 0,1 см³ 0,01% раствора трипсина в 0,001 н. НCl. В пробу «бланк» вносили 0,2 см³ фосфатно-солевого буфера, 1,7 см³ трис-НCl буфера и 0,1 см³ раствора трипсина. Растворы термостатировали 10 мин при 37 °С, после чего вносили по 0,5 см³ 1,09% раствора N-альфа-бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилид гидрохлорид (БАПНА) в диметилформамиде. Через 30 мин реакцию останавливали добавлением 0,5 см³ 0,5 н H₂SO₄. Определяли экстинкцию растворов при λ=405 нм против пробы «бланк».

Протеолиз коагулированного яичного белка проводили следующим образом: 2% водную взвесь коагулированного белка выдерживали в течение 2 ч на водяной бане при температуре +53–55 °С (в случае протеазы В и С) или при +57–59 °С (в случае протозима В). Затем вносили фермент в количестве 5,0% (по массе от навески белка) и при постоянном перемешивании проводили ферментативный гидролиз в течение 5 ч, поддерживая рН в диапазоне 7,1–7,3 (для протеазы В и протеазы С) или 7,4–7,6 (для протозима В) 5,0-процентным раствором КОН:NaOH (2:1). Аликвоты реакционной смеси отбирали через 2 ч от начала реакции и через 5 ч (окончание ферментализации) Реакцию останавливали нагреванием смеси до 75 °С и выдерживанием при этой температуре в течение 30 мин. Затем ферментализаты центрифугировали (3000 об/мин, 15 мин, центрифуга «Векман J-6В», «Векман», США), декантировали надосадок, промывали осадок дистиллированной водой и объединяли супернатанты. Количественно отбирали осадок. Осадок и супернатант лиофильно высушивали (лиофильная сушилка ЛС 500, «ПРОИНТЕХ-био», РФ) и по окончании процесса лиофилизации взвешивали сухие продукты.

В аликвотах гидролизатов оценивали молекулярно-массовое распределение методом эксклюзионной хроматографии согласно [13] [колонка Супероза 12, 1,0×30 см, («Serva», Германия), элюент 0,2 М NaCl, скорость элюирования 0,4 см³/мин, длина волны проточного УФ-детектора УФ132 – 280 нм, программа для обработки данных «Мультихром 3.1»]. Хроматограммы интегрировались весовым методом в диапазоне молекулярных масс от свободного до полного объема хроматографической колонки.

Комплекс цинка с ферментативным гидролизатом коагулированного белка, полученного с использованием протеазы В, получали по методике [14] с незначительными модификациями. К осветленному ферментализату при комнатной температуре добавляли 10% водный раствор ZnCl₂ в соотношении по сухим веществам 20:1. Реакцию при постоянном перемешивании

Молекулярно-массовое распределение гидролизатов белков куриного яйца через 2 и 5 ч реакции

№ фракции	Диапазон молекулярных масс, кДа	Содержание фракции (по оптической плотности при 280 нм), %		
		протеаза В (гидролизат № 1)	протеаза С (гидролизат № 2)	протозим В (гидролизат № 3)
<i>2 ч ферментализа</i>				
1	>72,9	0,7	13,4	1,0
2	>72,9-21,2	13,9	25,7	9,5
3	21,2-6,9	7,8	13,7	13,3
4	6,9-2,6	38,5	23,5	36,3
5	2,6-1,1	22,3	10,6	21,6
6	<1,1	16,8	13,0	18,3
<i>5 ч ферментализа</i>				
1	>72,9	0,6	15,9	0,3
2	72,9-21,2	9,2	20,3	8,0
3	21,2-6,9	8,5	12,1	12,5
4	6,9-2,6	36,6	27,6	36,3
5	2,6-1,1	25,6	10,9	21,7
6	<1,1	19,5	13,2	21,2

вании проводили в течение 60 мин при pH 7,0–7,1 при комнатной температуре (24 °C). По окончании инкубации полученную смесь осветляли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин, супернатант лиофильно высушивали.

Содержание азота в образцах яичного белка и его ферментализатов определяли по методу Кьельдаля [15] и содержание белка рассчитывали, используя коэффициент 6,25. Содержание цинка в составе комплекса с ферментализатом определяли атомно-абсорбционным методом [16].

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» С.Н. Зорину за помощь в работе.

Результаты и обсуждение

Вследствие мягких условий коагуляции ингибирующая активность яичного белка по отношению к панкреатическому трипсину снизилась в 2 раза. Однако даже такое относительно незначительное снижение ингибиторных свойств яичного белка способствовало достаточно эффективному одностадийному проведению протеолиза *in vitro*, о чем свидетельствуют представленные в таблице результаты сравнительной количественной оценки молекулярно-массового распределения пептидных фракций ферментализатов коагулированного яичного белка, полученных с использованием трех различных ферментативных препаратов.

Увеличение времени протеолиза с использованием протеазы С от 2 ч до 5 ч практически не влияло на увеличение содержания фракций пептидов с молекулярной массой ниже 2,6 кДа, а при использовании протеазы В и протозима В этот показатель возрастал соответ-

ственно на 6% и 3%. Ферментализ в течение 5 ч (в зависимости от выбранного ферментного препарата) позволял перевести в водорастворимую фазу 52% (при использовании протеазы С), 69% (при использовании протеазы В) и 85% (при использовании протозима В) общего азота относительно исходного коагулированного яичного белка. Для получения комплекса с цинком был выбран полученный в результате 5-часового расщепления коагулированного яичного белка протозимом В ферментализат № 3, содержащий в своем составе 58% пептидных фракций в интервале молекулярных масс 6,9–1,1 кДа и 21% фракций с молекулярной массой менее 1,1 кДа. Высокая степень расщепления пептидных связей в ферментализате определила эффективность связывания цинка, содержание которого в комплексе составило 19 мг/г.

Добавление цинка в составе ФПИ в 100 г пищевого продукта в количестве, обеспечивающем не менее 30% от его суточной потребности, является отличительным признаком функционального пищевого продукта с высоким содержанием цинка [8]. Ожидаемый благоприятный эффект при систематическом приеме функциональных пищевых продуктов с высоким содержанием цинка связан с тем, что этот ЭМ способствует нормализации кислотно-щелочного баланса. В соответствии с вышеизложенным содержание полученного комплекса цинка с гидролизатом № 3 в качестве ФПИ может составлять всего 0,2% и не влиять на органолептические свойства продукта.

Ферментализаты яичного белка находят все более широкое применения при создании новых видов специализированных пищевых продуктов [17, 18]. Использование одностадийного гидролитического расщепления яичного белка с помощью ферментного препарата Flavopro 786MDP позволило получить высокоусвояемый ферментализат, лишенный горького вкуса [19]. Тем не менее в доступной литературе нам не встречались

публикации, свидетельствующие об использовании комплексов ферментализатов яичного белка с ЭМ в качестве ФПИ.

Таким образом, очевидна перспективность масштабирования использованного в работе технологического подхода для получения в промышленных условиях высококонцентрированного пищевого источника цинка

в органической форме, в качестве микроингредиента специализированных пищевых продуктов для профилактики микроэлементной недостаточности.

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

Сведения об авторах

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

Мазо Владимир Кимович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории технологии детских и специальных продуктов Всероссийского научно-исследовательского института птицеперерабатывающей промышленности – филиала ФГБНУ «Федеральный научный центр “Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства”» РАН (Московская область, Солнечногорский район, р/п Ржавки), ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)
E-mail: mazo@ion.ru

Мокшанцева Ирина Вадимовна – кандидат технических наук, директор Всероссийского научно-исследовательского института птицеперерабатывающей промышленности – филиала ФГБНУ «Федеральный научный центр “Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства”» РАН (Московская область, Солнечногорский район, р/п Ржавки)
E-mail: arina.vniipp@gmail.com

Литература

1. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Ширина Л.И. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов-антиоксидантов. М.: Миклош, 2009. 208 с.
2. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Скальный А.В., Сысоев Ю.А. Цинк в питании человека: физиологические потребности и биодоступность // *Вопр. питания*. 2002. Т. 71, № 3. С. 46–51.
3. Hotz C., Brown K. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control // *Food Nutr. Bull.* 2004. Vol. 25. P. S99–S199.
4. Epstein M.M., Kasperzyk J.L., Andr jn O., Giovannucci E.L. et al. Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 93, N 3. P. 586–593.
5. Rubio C., Gutiérrez A.J., Revert C., Reguera J.I. et al. Daily dietary intake of iron, copper, zinc and manganese in a Spanish population // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009. Vol. 60, N 7. P. 590–600.
6. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Турчанинова М.С. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики // *Педиатрия*. 2011. Т. 90, № 1. С. 96–101.
7. Пищевые ингредиенты в создании современных продуктов питания / под ред. В.А. Тутельяна, А.П. Нечаева. М.: Делли плюс, 2014. 520 с.
8. ГОСТ Р 55577-2013. Продукты пищевые функциональные; информация об отличительных признаках и эффективности. М.: Стандартинформ, 2014. 16 с.
9. Пищевая и биологическая ценность яиц и яичных продуктов: справочник / под. общ. ред. В.И. Фисинина, Сергиев Посад: ВНИТИП, 2013. 28 с.
10. Баяржаргал М., Розанцев Э.Г., Зорин С.Н., Бурдза Е.А. и др. Двухстадийный ферментативный гидролиз белков куриного яйца // *Хранение и переработка сельхозсырья*. 2005. № 4. С. 34–36.
11. ГОСТ 20264.2-88. Препараты ферментные. Методы определения протеолитической активности (с изменением N 1). М. Государственный комитет СССР по стандартам, 1988. 11 с.
12. Биохимические методы исследования в клинике/ под ред. А.А. Покровского. М.: Медицина, 1969. С. 206–208.
13. Зорин С.Н., Баяржаргал М. Получение ферментативных гидролизатов пищевых белков с использованием некоторых коммерческих ферментных препаратов и различных схем проведения гидролиза // *Биомед. химия*. 2009. Т. 55, вып. 1. С. 73–80.
14. Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Мазо В.К., Арнаутов М.В. и др. Новый источник органических форм цинка // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 6. С. 72–75.
15. ГОСТ 10846-91. Зерно и продукты его переработки. Метод определения белка. М.: Стандартинформ, 2009. 7 с.
16. ГОСТ 30178-96 Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов. М.: Стандартинформ, 2010. 7 с.
17. Ruiz B. Debut of cutting edge and healthy egg products in Spain [Электронный ресурс]. Электрон. текстовые дан. Испания, 2015. URL: <http://www.wattagnet.com/articles/24567-debut-of-cutting-edge-and-healthy-egg-products-in-spain>.
18. Zambrowicz A., Eckert E., Bobak L., Dabrowska A. et al. Biological activity of peptides derived from de-fatted egg yolk granules hydrolysed with serine protease from *Y. lipolytica* yeast // *Worlds Poultry Sci. J.* 2015. Vol. 71, suppl. 1. Egg Meat Simposia. Book of Abstracts. P. 135.
19. Garc es-Rim na M., Sandoval M., Molina E., Lopez-Fandico R. Egg protein hydrolysates: New culinary textures // *Int. J. Gastronomy Food Sci.* 2016. Vol. 3. P. 17–22.

References

1. Mazo V.K., Gmshinskiy I.V., Shirina L.I. New food sources of essential microelements-antioxidants. Moscow: Miklosh, 2009: 208 p. (in Russian)
2. Mazo V.K., Gmshinskiy I.V., Skal'ny A.V., Sysoev Yu.A. Zinc in human nutrition: physiological needs and bioavailability. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2002; 71 (3): 46–51. (in Russian)
3. Hotz C., Brown K. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull.* 2004; 25: S99–199.
4. Epstein M.M., Kasperzyk J.L., Andriñ O., Giovannucci E.L., et al. Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93 (3): 586–93.
5. Rubio C., Gutiérrez A.J., Revert C., Reguera J.I., et al. Daily dietary intake of iron, copper, zinc and manganese in a Spanish population. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60 (7): 590–600.
6. Vilms E.A., Turchaninov D.V., Turchaninova M.C. Microelementoses of children in megapolis: epidemiological characteristics and prevention possibilities. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2011; 90 (1): 96–101. (in Russian)
7. Nutritional ingredients in development of modern nutrition products. In: V.A. Tutelyan, A.P. Nechaev (eds). Moscow: DeLi plus, 2014: 520 p. (in Russian)
8. GOST R 55577-2013. Functional food products; information about features and effectivity. Moscow: Standartinform, 2014: 16 p. (in Russian)
9. Fisinin V.I. (ed.) Nutritional and biological value of eggs and egg products: Guide. Sergiev Posad: VNITIP, 2013: 28 p. (in Russian)
10. Bayarzhargal M., Rozantsev E.G., Zorin S.N., Burdza E.A., et al. Two-stage fermentative hydrolysis of chicken egg proteins. *Chranenie i pererabotka selkhozsyrya* [Storage and processing of farm products]. 2005; (4): 34–6. (in Russian)
11. GOST 20264.2-88. Enzymatic preparations. Methods of determination of proteolytic activity (with changing N 1). Moscow: Gosudarstvennyy komitet SSSR po standartam, 1988: 11 p. (in Russian)
12. Biochemical clinical methods of research. In: A.A. Pokrovskogo (ed.). Moscow: Meditsina, 1969: 206–8. (in Russian)
13. Zorin S.N., Bayarzhargal M. Acquiring fermentative hydrolysates of nutritional proteins with the usage of commercial enzymatic preparations and different schemes of hydrolysis conduct. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2009; 55 (1): 73–80. (in Russian)
14. Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Mazo V.K., Arnautov M.V., et al. New sources of zinc organic forms. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (6): 72–5. (in Russian)
15. GOST 10846-91. Grain and its processing products. The method of protein determination. Moscow: Standartinform, 2009: 7 p. (in Russian)
16. GOST 30178-96 Raw materials and food products. Atomic absorption method for determination of toxic elements. Moscow: Standartinform, 2010: 7 p. (in Russian)
17. Ruiz B. Debut of cutting edge and healthy egg products in Spain [Electronic Resource]. 2015. URL: <http://www.wattagnet.com/articles/24567-debut-of-cutting-edge-and-healthy-egg-products-in-spain>.
18. Zambrowicz A., Eckert E., Bobak L., Dabrowska A., et al. Biological activity of peptides derived from de-fatted egg yolk granules hydrolysed with serine protease from *Y. lipolytica* yeast. *Worlds Poultry Sci J.* 2015; 71 (suppl. 1. Egg Meat Simposia. Book of Abstracts): 135.
19. Garcés-Rimóna M., Sandovalb M., Molinaa E., Lopez-Fandicoa R. Egg protein hydrolysates: New culinary textures. *Int J Gastronomy Food Sci.* 2016; 3: 17–22.

Для корреспонденции

Серба Елена Михайловна – профессор РАН, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок ВНИИ пищевой биотехнологии – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 111033, г. Москва, ул. Самокатная, д. 4-Б
 Телефон: (495) 362-46-78
 E-mail: serbae@mail.ru

Серба Е.М., Римарева Л.В., Курбатова Е.И., Волкова Г.С., Поляков В.А., Варламов В.П.

Исследование процесса ферментативного гидролиза биомассы дрожжей для создания пищевых ингредиентов с заданным фракционным составом белковых веществ

The study of the process of enzymatic hydrolysis of yeast biomass to generate food ingredients with the specified fractional composition of protein substances

Serba E.M., Rimareva L.V., Kurbatova E.I., Volkova G.S., Polyakov V.A., Varlamov V.P.

ВНИИ пищевой биотехнологии – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
 Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Branch) – Russian Research Institute of Food Biotechnology, Moscow

*С использованием ферментативных систем (ФС) проведена направленная биокаталитическая деструкция субклеточных структур дрожжевой биомассы *Saccharomyces cerevisiae* для получения продуктов заданного структурно-фракционного состава. В состав ФС-1 входили ферменты, катализирующие гидролиз полисахаридов клеточных стенок дрожжей. Ферменты дозировали из расчета: β -глюканазу – 300 ед β -ГКС/г дрожжей, маннаназу – 28,9 ед МС/г дрожжей. ФС-2 наряду с энзиматической композицией ФС-1 дополнительно содержала протеолитический комплекс, который включал ферменты бактериального происхождения, представляющие собой нейтральные, сериновые и металлозависимые протеиназы (в дозировке 2 ед ПС/г дрожжей). ФС-3 состояла из ферментов β -глюканазного, маннанолитического, протеолитического действия и была дополнительно усилена повышенной дозировкой протеиназ и пептидаз грибного происхождения (10 ед ПС/г дрожжей) для глубокого гидролиза белковых веществ протоплазмы дрожжевой клетки до низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот. Проиллюстрировано действие ферментативных систем различной субстратной специфичности на степень разрушения субклеточных структур дрожжей посредством электронной*

Для цитирования: Серба Е.М., Римарева Л.В., Курбатова Е.И., Волкова Г.С., Поляков В.А., Варламов В.П. Исследование процесса ферментативного гидролиза биомассы дрожжей для создания пищевых ингредиентов с заданным фракционным составом белковых веществ // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86. № 2. С. 76–83.

Статья поступила в редакцию 23.11.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Serba E.M., Rimareva L.V., Kurbatova E.I., Volkova G.S., Polyakov V.A., Varlamov V.P. The study of the process of enzymatic hydrolysis of yeast biomass to generate food ingredients with the specified fractional composition of protein substances. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 76–83. (in Russian)

Received 23.11.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

микроскопии. Полученные продукты деструкции имели различный фракционный состав и структурные особенности. Результаты исследований показали, что обработка дрожжей ФС-1 приводила к деформации клеточных стенок, но не влияла на состав белковых фракций, представленных пептидами с различной молекулярной массой (20–60 кДа) и характерных для исходного материала. Использование ФС-2 обеспечило более глубокую деструкцию белково-полисахаридного матрикса клеточных стенок и частичный гидролиз белков с образованием растворимых белковых составляющих с молекулярной массой <14 кДа. Обработка дрожжевых клеток ФС-3 позволила получить белково-аминокислотные композиции с преобладающим содержанием (89%) свободных аминокислот и коротких пептидов с молекулярной массой до 300 Да. Показана эффективность направленной деструкции субклеточных структур *Saccharomyces cerevisiae* с получением ферментоллизатов биомассы с заданным фракционным составом белковых веществ для производства пищевых ингредиентов с целевым функциональным воздействием.

Ключевые слова: дрожжевая биомасса, ферментативный гидролиз, пептиды, аминокислоты, ферменты, пищевые ингредиенты

*With the use of enzyme systems (ES) the directed biocatalytic destruction of subcellular structures of the yeast biomass *Saccharomyces cerevisiae* has been conducted for obtaining products of the specified structural-fractional composition. The composition of ES-1 included the enzymes catalyzing the hydrolysis of cell wall polysaccharides of yeast. Enzymes were dosed out at the rate of β -glucanase – 300 units of β -GcS/g of yeast, mannanase – 28.9 units of MS/g of yeast. ES-2, along with the enzymatic composition of ES-1, also contained a proteolytic complex, which included enzymes of bacterial origin, which were neutral, serine and metal-dependent proteases (in a dosage of 2 units of PS/g of yeast). ES-3 consisted of the enzymes with β -glucanase, mannanase, proteolytic activities and was further reinforced by high dose of proteases of fungal origin (10 units PS/g of yeast) for the implementation of deep hydrolysis of protein substances of yeast cell protoplasm to low molecular weight peptides and free amino acids. The action of enzymatic systems with different substrate specificity on the degree of destruction of subcellular structures of yeast was illustrated by electron microscopy. The resulting degradation products had different fractional composition and structural features. The results showed that ES-1 treatment of yeast led to deformation of the cell walls, but did not affect the composition of the protein fractions, represented by peptides with different molecular weight (20–60 kDa) that were characteristic for the starting material. The use of ES-2 has provided a deeper degradation of the protein-polysaccharide matrix of the cell walls and partial hydrolysis of proteins with the formation of soluble protein components with molecular weight less than 14 kDa. ES-3 treatment of yeast cells allowed to obtain composition with predominant content (89%) of free amino acids and short peptides with molecular weight up to 300 Da. The efficacy of targeted destruction of subcellular structures of *Saccharomyces cerevisiae* with getting of fermentation biomass with the specified fractional composition of protein substances for the production of food ingredients with special functional effects has been shown.*

Keywords: yeast biomass, enzymatic hydrolysis, peptides, amino acids, enzymes, food ingredients

Важные открытия этого столетия в области медицины, биологии, химии повлекли за собой использование в пищевых рецептурах ингредиентов, активных с точки зрения физиологии питания человека. По мере расшифровки химического состава продовольственного сырья и пищевых продуктов и выявления корреляционных зависимостей между содержанием в них отдельных микронутриентов и биологически активных веществ, а также состоянием здоровья человека, был сформулирован новый взгляд на питание, способствующий поддержанию здоровья, снижению риска возникновения заболеваний [1–3]. При оценке функциональных пищевых продуктов наряду с пищевой ценностью осо-

бое внимание уделяется физиологическому действию ингредиентов, входящих в их состав [4–6]. Одним из перспективных способов обеспечения биологической ценности функциональных пищевых продуктов является использование натуральных составляющих пищи микробного происхождения [7–10]. Работами последних лет показано, что применение регулируемого биокатализа полимеров микробной клетки позволяет направленно модифицировать ее структуру и получать биологически активные композиции с заданным составом для создания функциональных пищевых продуктов, сбалансированных по содержанию углеводов, незаменимых аминокислот, биологически активных пептидов, витаминов

и микроэлементов [11–15]. Актуальным в настоящее время является обеспечение качества и контроля получаемых гидролизатов.

Цель данной работы состояла в исследовании процесса направленной деструкции пищевых дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* ферментными композициями и получения ферментализатов с заданным фракционным составом белковых веществ, предназначенных для производства пищевых ингредиентов с целевым функциональным воздействием.

Материал и методы

Проведена направленная биокаталитическая деструкция ферментативными системами (ФС) субклеточных структур дрожжевой биомассы *Saccharomyces cerevisiae* Y-3167 (коллекция ВНИИПБТ). Определение активности ферментных препаратов проводили согласно национальным стандартам [16]. Длительность ферментативной обработки биомассы составила 6 ч при 50 °С. В состав ФС-1 входили ферменты, катализирующие деструкцию полисахаридов клеточных стенок (КС) дрожжей. Ферменты дозировали из расчета: β-глюканазу – 300 ед β-глюканазной активности (β-ГКС)/г, манназу – 28,9 ед манназной активности (МС)/г дрожжей. ФС-2 дополнительно к ФС-1 содержала протеолитический комплекс, который включал ферменты бактериального происхождения, в основном представляющие нейтральные сериновые и металлозависимые протеиназы, катализирующие частичный гидролиз белков до пептидов с различной молекулярной массой [в дозировке 2 ед протеолитической активности (ПС)/г дрожжей]. ФС-3 содержала ферменты ФС-1 и ФС-2, протеолитический комплекс был дополнительно усилен повышенной дозировкой протеиназ и пептидаз грибного

происхождения (10 ед ПС/г дрожжей), катализирующих глубокий гидролиз белковых веществ протоплазмы дрожжевой клетки до низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот.

Электронно-микроскопические исследования дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* Y-3167 и степени их ферментативной деструкции, размеров и морфологии проводили с применением методов атомно-силовой, сканирующей электронной микроскопии:

- на приборе ИНТЕГРА Прима («НТ-МДТ», РФ) в полуконтактном режиме (рис. 4 и 6, см. цв. вклейку). Пробы осаждали и высушивали на подложках из свежесколотой слюды, измерения проводили на воздухе, для получения достоверных результатов для каждого образца использовали результаты серии измерений;
- на электронном микроскопе JEOL 1200 CX II («JEOL Ltd.», Япония). Для микроскопирования срезы готовили на ультрамикротоме LKB III («LKB», Австрия). Полутонкие срезы докрашивали толуидиновым синим и просматривали в световом микроскопе «Polivar» («Reichert», Австрия). Ультратонкие срезы докрашивали цитратом свинца, просматривали и фотографировали в электронном микроскопе JEOL (рис. 1Б, 2А, 3Б и 5);
- на сканирующем электронном микроскопе Hitachi TM-3000 («Hitachi», Япония) в режиме низкого вакуума микроскопирование проводили при увеличении до 30 000× и разрешении до 10 нм (рис. 1А, 2Б и 3А).

Масс-спектрометрический анализ низкомолекулярных белковых фракций (с молекулярной массой <1000 Да) осуществляли на квадрупольной масс-спектрометрической системе для высокоэффективной жидкостной хроматографии «Agilent 6120» («Agilent», США), для определения степени протеолиза белковых веществ дрожжевой биомассы использовали метод электрофореза в полиакриламидном геле [17, 18].

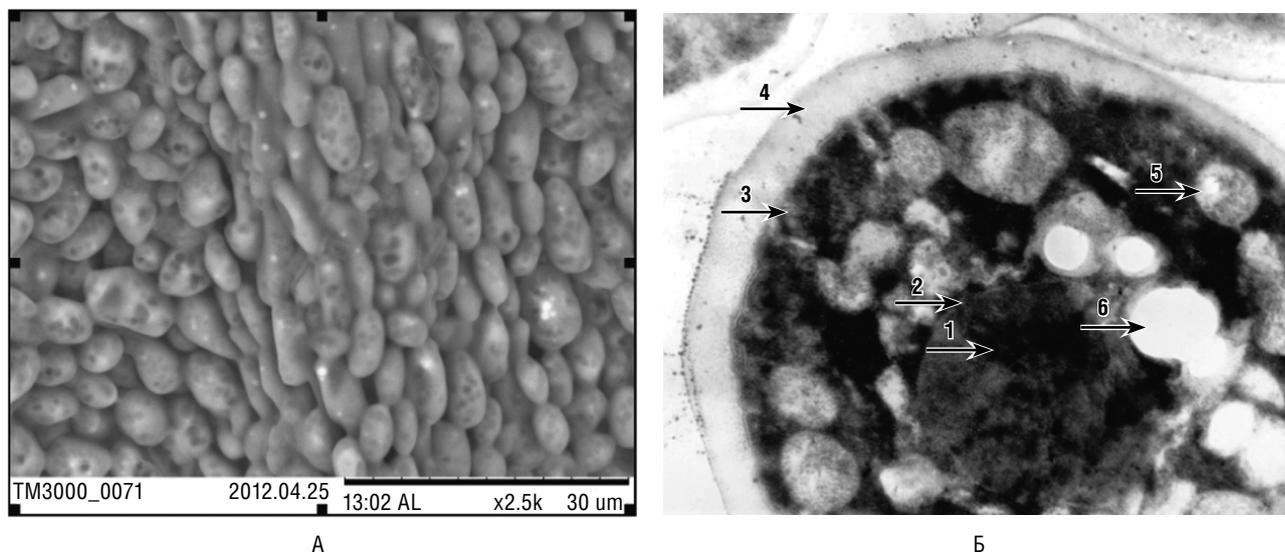


Рис. 1. Результаты электронной микроскопии исходных дрожжевых клеток (контрольная группа клеток, не обработанных ферментами): А – данные сканирующей электронной микроскопии; Б – срез клетки (увеличение ×25 000): 1 – ядро, 2 – ядерная мембрана, 3 – цитоплазматическая мембрана, 4 – клеточная стенка, 5 – митохондрия, 6 – липидные включения

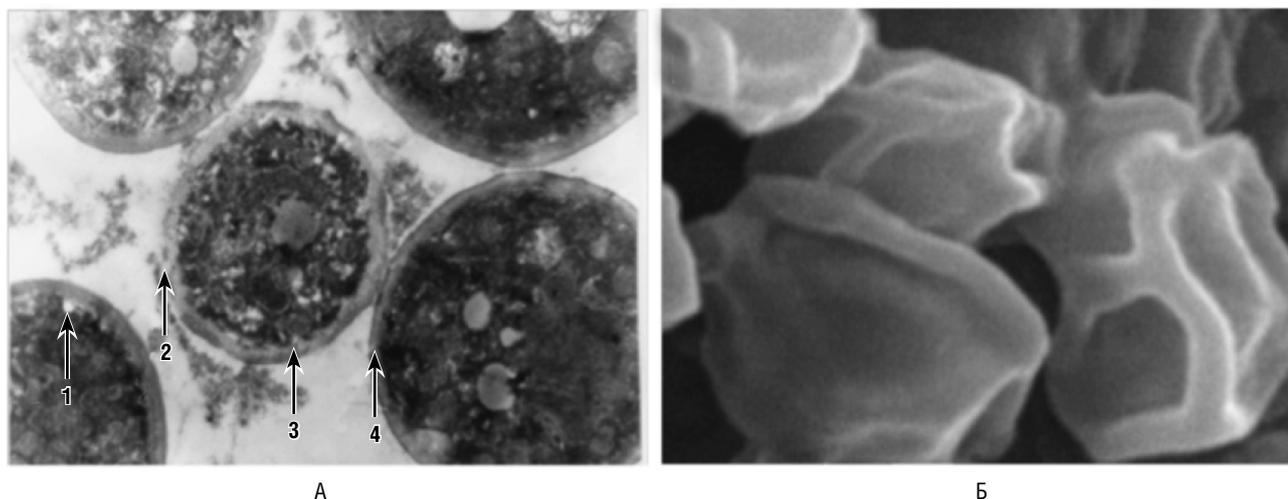


Рис. 2. Результаты электронной микроскопии дрожжевых клеток после гидролиза ферментативной системой 1 – I стадия ферментативного катализа (1, 2, 3, 4 – описание в тексте): А – срез клетки (увеличение $\times 25\ 000$); Б – данные сканирующей электронной микроскопии

Результаты и обсуждение

Исходные дрожжевые клетки (контрольная группа клеток, не обработанных ферментами) при электронном микроскопировании на сканирующем микроскопе были примерно одинакового размера, округло-овальной, вытянутой овальной, реже неправильной формы (см. рис. 1А). Встречались почкующиеся клетки. Клеточная оболочка, преимущественно одинаковой толщины, имела неравномерную плотность, в отдельных клетках отмечалось некоторое утолщение стенок. При микроскопировании ультратонких срезов клетки видно, что оболочка состоит из трех слоев: более плотных внутреннего и наружного, а также среднего менее плотного светлого слоя (см. рис. 1Б).

Основными структурообразующими полисахаридами клеточной стенки (КС) являются β -глюканы и маннаны, находящиеся приблизительно в равных количествах и в сумме составляющие порядка 60–90% сухой массы КС, оставшаяся часть приходится на долю белка, хитина и липидов [19, 20].

В связи с этим **I стадию ферментализа** дрожжей осуществляли путем каталитической деструкции КС ФС-1, содержащей ферменты глюкано- и маннанолитического действия (рис. 2).

Биокаталитическое воздействие ФС-1 привело к деформации дрожжевой клетки и нарушению структуры КС в результате частичной деструкции полисахаридов оболочки. Исходное ультраструктурное строение клеток на 1-й стадии ферментализа изменялось достаточно существенно. В большинстве клеток отмечено образование щелевидных пространств в цитоплазматической мембране между стенкой и цитоплазмой (см. рис. 2А, 1), при этом мембрана приобретала более расслоенный вид. В одних клетках она была утолщена, состояла из темных отдельных коротких волоконцев, плотно прилегающих к цитоплазме (рис. 2А, 2).

В других стенка имела зернистое строение, не разделялась на слои, но между ней и цитоплазмой также имелись щелевидные пространства различной толщины (см. рис. 2А, 3). В результате каталитического воздействия β -глюканызы и маннанызы на полимеры КС образовывались каналы, способствующие увеличению проницаемости внутренней мембраны (см. рис. 2А, 4), при этом клетка теряла свою форму (см. рис. 2Б).

С целью повышения степени деструкции клеточных стенок и учитывая, что полисахариды находятся в комплексе с белками, **на II стадии ферментализа** в состав ФС-2 вводили протеолитические ферменты, представленные протеиназами, катализирующими частичный гидролиз белка КС, так как важно было не разрушить полимерную структуру белковых веществ протоплазмы. Этот этап ферментализа предусмотрен в технологии получения белковых обогатителей пищи на основе дрожжевой биомассы [11, 19, 21].

В результате биокаталитической деструкции КС дрожжей происходило частичное высвобождение деполимеризованных субклеточных структур, которые имели вид отдельных фрагментов различной величины и формы (рис. 3А), а внутриклеточные мембраны приобрели более «рыхлую» структуру (рис. 3Б).

На рис. 4 (см. цв. вклейку), полученном с помощью атомно-силовой микроскопии, видно присутствие как целых клеток, так и разрушенных фрагментов клетки, образовавшихся на II стадии биокатализа КС дрожжей ферментами протеолитического и гемицеллюлазного действия.

Таким образом, в дрожжевых клетках на II стадии ферментализа наибольшие изменения касались КС. На рис. 4 (см. цв. вклейку) хорошо видны результаты ферментативного гидролиза КС дрожжей с выделением внутриклеточных компонентов. В оригинальных работах авторов I и II этапы ферментализа предусмотрены в технологиях получения белковых и белково-амино-

кислотных обогатителей пищи на основе дрожжевой биомассы, а также в технологиях получения на основе клеточных стенок энтеросорбента [7, 14, 22].

Известно, что антимикробные и иммуногенные свойства проявляют низкомолекулярные пептиды с молекулярными массами менее 1000 Да при условии их превалирования в белковой фракции гидролизата [2, 17, 23]. Для получения продуктов, обогащенных белково-аминокислотной составляющей с преобладающим содержанием свободных аминокислот и коротких пептидов, была использована ФС-3, включающая не только комплекс ферментов, гидролизующих КС, но и протеиназы и пептидазы, осуществляющие глубокое разрушение белковых веществ протоплазмы. В дрожжевых клетках на **III стадии ферментализа** посредством ФС-3 были наиболее выражены явления деструкции цитоплазмы (рис. 5). В большинстве клеток сохранились лишь отдельные ее фрагменты и окружающая клетку стенка. Органоиды в сохранившихся участках цитоплазмы практически отсутствовали (см. рис. 5А, Б).

В результате глубокой ферментативной деструкции субклеточных структур под действием комплекса протеиназ и пептидаз, а также ферментов, оказывающих лизирующее воздействие на КС, получены ферментализаты дрожжевой биомассы с размерами деполимеризованных фрагментов полисахаридов КС и белковых веществ протоплазмы от 10 до 250 нм (рис. 6, см. цв. вклейку).

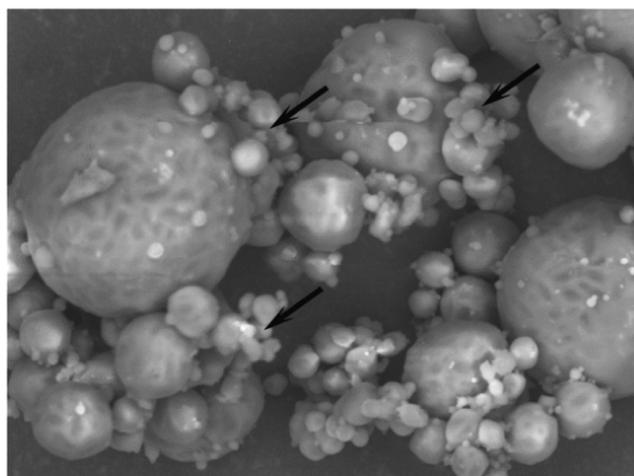
Электрофоретические исследования дрожжевой биомассы после обработки клеточных стенок ферментами ФС-1 показали присутствие белковых фракций с различной молекулярной массой (20–60 кДа), характерных для исходного материала (рис. 7, см. цв. вклейку). Использование ФС-2 способствовало более глубокой деструкции белково-полисахаридного матрикса КС и частичному гидролизу белков с образованием растворимых белковых составляющих с молекулярной массой менее 14 кДа.

Обработка дрожжевых клеток ФС-3 привела к полной деполимеризации белков, что позволило получить белково-аминокислотные препараты с преобладающим содержанием свободных аминокислот и коротких пептидов от 10 до 250 нм (см. рис. 6, 7, см. цв. вклейку).

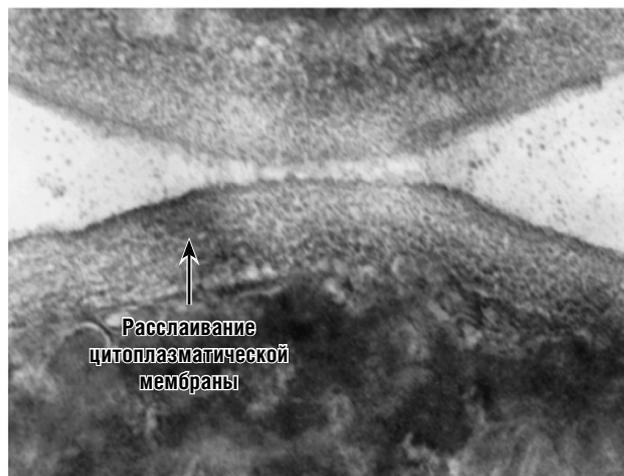
Таким образом, с помощью электронной микроскопии проиллюстрировано влияние ферментативных систем различной субстратной специфичности на степень деструкции субклеточных структур пищевых дрожжей *Saccharomyces cerevisia*.

Результаты масс-спектрометрического анализа белковых фракций показали присутствие в ферментализате 89% низкомолекулярных веществ с молекулярной массой менее 300 Да (см. таблицу).

Медико-биологические исследования выявили наличие у ферментализатов дрожжевой биомассы ряда антиоксидантных эффектов, выраженных в нормализации уровня активности глутатион-зависимого звена в плазме крови перепелов, подвергнутых окислительному стрессу в результате космического излучения [2, 23]. По-видимому, содержащиеся в препарате растворимые биологически активные вещества достаточно легко преодолевают гематоэнцефалический барьер и всасываются в кровь, а затем вступают в биохимические процессы в организме, нормализуя систему клеточного и гуморального иммунитета, и проявляют антиоксидантные свойства. Проведенные исследования показали, что ферментализаты дрожжевой биомассы в связи с высокой степенью гидролиза белков протоплазмы клеток, а также глубокой деполимеризацией полисахаридов КС обладают высокой усвояемостью, способствуют нормализации обмена веществ человека, восстановлению работоспособности, оказывают общеукрепляющее, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие [2, 22, 23]. Исследования функциональных свойств полученных ферментализатов микробной биомассы под действием ФС-2 и ФС-3 выявили их селек-



А



Б

Рис. 3. Результаты электронной микроскопии разрушения дрожжевых клеток после гидролиза ферментативной системой 2 – II стадия ферментативного катализа: А – деструкция клеточных стенок; Б – «рыхлость» внутриклеточной мембраны

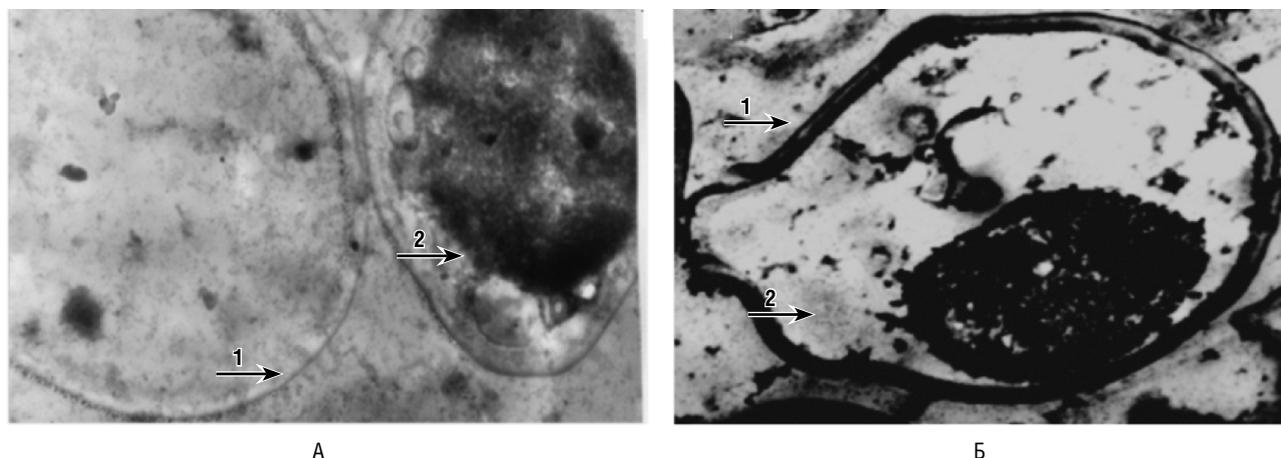


Рис. 5. Результаты электронной микроскопии разрушения дрожжевых клеток после гидролиза ферментативной системой 3 – III стадия ферментативного катализа: А – фрагменты клеточных стенок; Б – органоиды в сохранившихся участках цитоплазмы

Сравнение результатов ферментативной деструкции биополимеров микробной биомассы

Показатель	Ферментативные системы		
	ФС-1	ФС-2	ФС-3
Состав ферментов	β-Глюканаза и маннаназа	β-Глюканаза, маннаназа, протеиназы	β-Глюканаза, маннаназа, протеиназы, пептидазы
Степень деструкции	Деструкция полисахаридного комплекса КС дрожжей	Глубокая деструкция белково-полисахаридного матрикса КС и частичная деструкция белковых веществ	Глубокая деструкция белковых веществ протоплазмы до низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот
Фракционный состав белковых веществ, %	От 20 до 60 кДа – 100	Более 1000 Да – 75; 300–1000 Да – 22; До 300 Да – 3	300–1000 Да – 11; До 300 Да – 89
Область применения биопрепаратов	1. Энтеросорбенты, обладающие селективной сорбционной способностью. 2. Белковые обогатители пищи	Белково-аминокислотные добавки и обогатители пищи	Биологически активные добавки с функциональными свойствами (антиоксидантными, иммуномодулирующими и антиканцерогенными)

тивную цитотоксичность по отношению к онкоклеткам, при этом исходные клетки не обладали антиканцерогенной способностью [24].

По результатам собственных исследований и анализа источников литературы [1, 3, 7, 10, 11, 16, 23, 24] дана оценка действия ферментативных систем различной субстратной специфичности на степень деструкции субклеточных структур дрожжей и показана перспективность использования гидролизатов, обладающих различной биологической активностью, для создания функциональных компонентов с заданными структурно-функциональными свойствами (см. таблицу).

Таким образом, в результате использования современного научно-методического подхода обоснована

эффективность направленной ферментативной деструкции пищевых дрожжей *Saccharomyces cerevisia* с получением биопрепаратов с заданным фракционным составом белковых веществ, предназначенных для производства пищевых ингредиентов с целевым функциональным эффектом. Исследованный биотехнологический процесс перспективен для дальнейшего использования в технологиях конверсии микробных субстратов в структурные фрагменты с различной биологической активностью.

Исследования выполнены при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-16-00104).

Сведения об авторах

Серба Елена Михайловна – профессор РАН, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок ВНИИ пищевой биотехнологии – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)
E-mail: serbae@mail.ru

Римарева Любовь Вячеславовна – академик РАН, доктор технических наук, профессор, заместитель директора по научной работе ВНИИ пищевой биотехнологии – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)
E-mail: Lrimareva@mail.ru

Курбатова Елена Ивановна – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок ВНИИ пищевой биотехнологии – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: elena_kurbatova@list.ru

Волкова Галина Сергеевна – кандидат технических наук, заведующая лабораторией отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок ВНИИ пищевой биотехнологии – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: galina.volkova@bk.ru

Поляков Виктор Антонович – академик РАН, доктор технических наук, профессор, директор ВНИИ пищевой биотехнологии – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: 4953624495@mail.ru

Варламов Валерий Петрович – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией инженерии биополимеров ФГУ «ФИЦ Биотехнологии» РАН (Москва)

E-mail: varlamov@biengi.ac.ru

Литература

1. Покровский А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании. М.: Наука. 1974. 127 с.
2. Diplock A. T., Charleud J.L., Crozier-Willi G. et al. Functional food science and defence against reactive oxidative species // Br. J. Nutr. 1998. Vol. 80, suppl. 1. P. 77–112.
3. Verschuren P.M. Functional Foods: Scientific and Global Perspectives (Summary Report) // Br. J. Nutr. 2002. Vol. 88, suppl. 2. P. 125–130.
4. Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н. и др. Научные основы здорового питания. М.: Панорама, 2010. 816 с.
5. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи принт. 2008. 320 с.
6. Roberfroid M.B. Global view on functional foods: European perspectives // Br. J. Nutr. 2002. Vol. 88, suppl. 2. P. 133–138.
7. Римарева Л.В., Оверченко М.Б., Серба Е.М., Орлова Е.В. Медико-биологические и биотехнологические аспекты создания продукции геродиетического питания // Пищ. пром-сть. 2009. № 3. С. 29–30.
8. Самсонов М.А. Концепция сбалансированного питания и ее значение в изучении механизма лечебного действия пищи // Вопр. питания. 2001. Т. 70, № 5. С. 3–9.
9. Diplock A.T., Aggett P.J., Ashwell M. et al. Scientific concepts of functional foods in Europe, consensus document // FF-27-de98. Brussels: ILSI Europe, 1998. P. 17–79.
10. Yi D., Youg P., Wenkui L. Chinese Functional Food. Beijing: New World Press, 1999. P. 19–20.
11. Римарева Л.В., Курбатова Е.И., Фурсова Н.А. и др. Биотехнологические аспекты создания пищевых добавок биокорректирующего действия на основе микробной биомассы // Хранение и переработка сельхозсырья. 2011. № 2. С. 45–47.
12. Jaehrig S. C., Rohn S., Kroh L. W. et al. In vitro potential antioxidant activity of (1-3),(1-6)- β -D-glucan and protein fractions from *Saccharomyces cerevisiae* cell walls // Agric. Food Chem. 2007. Vol. 55, N 12. P. 4710–4716.
13. Mallick P., Akunna J.C., Walker G.M. Anaerobic digestion of distillery spent wash: Influence of enzymatic pre-treatment of intact yeast cells // Bioresource Techn. 2010. Vol. 101. P. 1681–1685.
14. Palomero F., Morata A., Benito S. et al. Conventional and enzyme-assisted autolysis during ageing over lees in red wines: Influence on the release of polysaccharides from yeast cell walls and on wine monomeric anthocyanin content // Food Chem. 2007. Vol. 105. P. 838–846.
15. Suh, Hyung Joo. Method of producing yeast hydrolysate containing CHP as neurotransmitter using flavourzyme as hydrolase. Patent N 2005117196. S. Korean. 2005.
16. Серба Е.М., Оверченко М.Б., Игнатова Н.И. и др. Разработка национальных стандартов по методам определения активности ферментных препаратов для пищевой промышленности // Пищ. пром-сть. 2013. № 7. С. 40–44.
17. Римарева Л.В., Серба Е.М., Оверченко М.Б. и др. Использование биомассы гриба *Aspergillus oryzae* в качестве источника биологически активных веществ // Хранение и переработка сельхозсырья. 2012. № 9. С. 46–50.
18. Стручкова И.В., Кальясова Е.А. Теоретические и практические основы проведения электрофореза белков в полиакриламидном геле. Электронное учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 2012. 60 с.
19. Поляков В.А., Римарева Л.В., Курбатова Е.И. и др. Получение белковых обогатителей пищи на основе ферментативной деструкции белково-полисахаридного комплекса клеточных стенок дрожжей // Пищ. пром-сть. 2012. № 11. С. 42–44.
20. Klis F.M. Review: Cell Wall Assembly in Yeast // Yeast. 1994. Vol. 10. P. 851–869.
21. Зобкова З.С., Фурсова Т.П., Зинина Д.В. и др. Влияние способа внесения трансглутаминазы на структурно-механические свойства йогурта и протеолитическую активность заквасочных культур // Хранение и переработка сельхозсырья. 2014. № 3. С. 28–32.
22. Sarmadi B.H., Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins: A review // Peptides. 2010. Vol. 31. P. 1949–1956.
23. Орлова Е.В., Римарева Л.В. Исследование антиоксидантных свойств препарата, полученного на основе регулируемого ферментативного гидролиза биомассы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Хранение и переработка сельхозсырья. 2007. № 11. С. 63–64.
24. Орлова Е.В., Римарева Л.В., Орлова В.С. Проявление селективной цитотоксичности препаратами из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, полученных на основе направленного ферментативного биокатализа полимеров дрожжевой биомассы // Хранение и переработка сельхозсырья. 2007. № 10. С. 47–48.

References

1. Pokrovsky A.A. The role of biochemistry in the development of the science of nutrition. Moscow: Nauka, 1974: 127 p. (in Russian)
2. Diplock A. T., Charleud J.L., Crozier-Willi G., et al. Functional food science and defence against reactive oxidative species. Br J Nutr. 1998; 80 (1): 77–112.
3. Verschuren P.M. Functional Foods: Scientific and Global Perspectives (Summary Report). Br J Nutr. 2002; 88 (2): 125–30.
4. Tutelyan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N., et al. The scientific basis of healthy eating. Moscow: Panorama. 2010: 816 p. (in Russian)

5. Shenderov B.A. Functional nutrition and its role in the prevention of metabolic syndrome. Moscow: DeLi print, 2008: 320 p. (in Russian)
6. Roberfroid M.B. Global view on functional foods: European perspectives. *Br J Nutr.* 2002; 88 (2): 133–8.
7. Rimareva L.V., Overchenko M.B., Serba E.M., Orlova E.V. Biomedical and biotechnological aspects of the production elderly persons nutrition. *Pishevaya promyshlennost' [Food Processing Industry].* 2009; (3): 29–30. (in Russian)
8. Samsonov M.A. The concept of a balanced diet and its importance in studying the mechanism of therapeutic action of food. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2001; 70 (5): 3–9. (in Russian)
9. Diplock A.T., Aggett P.J., Ashwell M., et al. Scientific concepts of functional foods in Europe, consensus document. In: FF-27-de98. Brussels: ILSI Europe, 1998: 17–79.
10. Yi D., Youg P., Wenkui L. Chinese functional food. Beijing: New World Press, 1999: 19–20.
11. Rimareva L.V., Kurbatova E.I., Fursova N.A., et al. Biotechnological aspects of creating supplements biocorrosive actions based on microbial biomass. *Khranenie i pererabotka selkhozsyrya [Storage and Processing of Farm Products].* 2011; (2): 45–7. (in Russian)
12. Jaehrig S. C., Rohn S., Kroh L. W., et al. In vitro potential antioxidant activity of (1-3),(1-6)- β -D-glucan and protein fractions from *Saccharomyces cerevisiae* cell walls. *Agric Food Chem.* 2007; 55 (12): 4710–6.
13. Mallick P., Akunna J.C., Walker G.M. Anaerobic digestion of distillery spent wash: Influence of enzymatic pre-treatment of intact yeast cells. *Bioresource Techn.* 2010; 101: 1681–5.
14. Palomero F., Morata A., Benito S., et al. Conventional and enzyme-assisted autolysis during ageing over lees in red wines: Influence on the release of polysaccharides from yeast cell walls and on wine monomeric anthocyanin content. *Food Chem.* 2007; 105: 838–46.
15. Suh, Hyung Joo. Method of producing yeast hydrolysate containing CHP as neurotransmitter using flavourzyme as hydrolase. Patent N 2005117196. S. Korean. 2005.
16. Serba E.M., Overchenko M.B., Ignatova N.I., et al. The development of national standards on methods for determining the activity of enzyme preparations for food industry. *Pishevaya promyshlennost' [Food Processing Industry].* 2013; (7): 40–4. (in Russian)
17. Rimareva L.V., Serba E.M., Overchenko M.B., et al. The use of biomass of the fungus *Aspergillus oryzae* as a source of biologically active substances. *Khranenie i pererabotka selkhozsyrya [Storage and Processing of Farm Products].* 2012; (9): 46–50. (in Russian)
18. Struchkova I.V., Kalyasova E.A. Theoretical and practical bases of carrying out electrophoresis of proteins in polyacrylamide gel. *Elektronnoe uchebno-metodicheskoe posobie. Nizhniy Novgorod: Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod,* 2012: 60 p. (in Russian)
19. Polyakov V.A., Rimareva L.V., Kurbatova E.I. Obtaining protein of nutritious food based on enzymatic degradation of the protein-polysaccharide complex of the cell walls of yeast. *Pishevaya promyshlennost' [Food Processing Industry].* 2012; (11): 42–44. (in Russian)
20. Klis F.M. Review: Cell Wall Assembly in Yeast. *Yeast.* 1994; 10: 851–69.
21. Zobkova Z.S., Fursova T.P., Zinina D.V., et al. Influence of transglutaminazy on ways to structurally-mechanical properties of yogurt and proteolitic activity manufacture of cultures. *Khranenie i pererabotka selkhozsyrya [Storage and Processing of Farm Products].* 2014; (3): 28–32. (in Russian)
22. Sarmadi B.H., Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins: A review. *Peptides.* 2010; 31: 1949–56.
23. Orlova E.V., Rimareva L.V. Study of the antioxidant properties of the drug, derived from the controlled enzymatic hydrolysis of yeast biomass *Saccharomyces cerevisiae*. *Khranenie i pererabotka selkhozsyrya [Storage and Processing of Farm Products].* 2007; 11: 63–4. (in Russian)
24. Orlova E.V., Rimareva L.V., Orlova V.S. The expression of selective cytotoxicity by preparations of yeast *Saccharomyces cerevisiae* obtained based on the directed enzymatic Biocatalysis of polymers yeast biomass. *Khranenie i pererabotka selkhozsyrya [Storage and Processing of Farm Products].* 2007; 10: 47–48. (in Russian)

Для корреспонденции

Ярема Наталия Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Минздрава Украины
Адрес: Украина, г. Тернополь, Майдан Воли, д. 1
Телефон: (0352) 524492
E-mail: yarema_nm@mail.ru

Ярема Н.М.

Применение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для оптимизации лечения воспалительных заболеваний суставов у детей

ω -3 polyunsaturated fatty acids use for optimization of children inflammatory joints diseases treatment

Yarema N.M.

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского» Минздрава Украины
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

При воспалительных заболеваниях суставов актуально использование дополнительных методов лечения. Вместе с тем не сформированы основные принципы диетотерапии для больных с ревматоидным и реактивным артритом и возможность целенаправленного воздействия на активность заболевания с помощью алиментарно-зависимых факторов. Цель исследования – изучить влияние диетотерапии с включением ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на проявления суставного синдрома и показатели метаболизма соединительной ткани детей с воспалительными заболеваниями суставов. По согласованию с родителями в исследование включали детей в возрасте от 5 до 16 лет, госпитализированных в стационар с воспалительными заболеваниями суставов (53 – ювенильным ревматоидным и 35 – реактивным артритом). В каждой группе были выделены 2 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы получали только базисную терапию, 2-й – базисную терапию в комплексе с ω -3 ПНЖК (рыбий жир – 1000 мг, содержащий 115 мг докозагексаеновой и 23 мг эйкозапентаеновой кислот). Дети в возрасте 3–5 лет получали по 1 капсуле 2 раза в день, старше 6 лет – по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. При включении в исследование и по завершении терапии оценивали активность заболевания, проявление суставного синдрома (счет боли в суставах, суставной индекс, число воспаленных суставов, продолжительность утренней скованности, DAS4) и показатели метаболизма соединительной ткани. Установлено более выраженное улучшение показателей суставного синдрома к концу наблюдения в группах, получавших базисную терапию, дополненную ω -3 ПНЖК: статистически значимое ($p < 0,05$) сокращение времени утренней скованности в 3 раза против 2 раз у детей, получавших базисную терапию, уменьшение суставного индекса в 2,9–5,7 раза против 2,0–3,8 раза, числа воспалительных суставов

Для цитирования: Ярема Н.М. Применение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для оптимизации лечения воспалительных заболеваний суставов у детей // Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 2. С. 84–90.

Статья поступила в редакцию 17.08.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Yarema N.M. ω -3 polyunsaturated fatty acids use for optimization of children inflammatory joints diseases treatment. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (2): 84–90. (in Russian)

Received 17.08.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

в 4,5–5,8 раза против 2,0–2,3 раза, уровня оксипролина и румалоновых антител в сыворотке крови. Индекс активности заболевания DAS 4 уменьшился в группе с базисной терапией на 0,44 ($p < 0,05$), а в группе с модифицированной терапией – на 1,2 ($p < 0,05$). Нежелательных эффектов приема ПНЖК не выявлено. Сделан вывод о том, что ω -3 ПНЖК повышают эффект базисной терапии, способствуют достижению контроля над активностью воспалительного процесса, позволяют снизить прием нестероидных противовоспалительных препаратов и являются важным дополнением в диетотерапии при воспалительных заболеваниях суставов у детей.

Ключевые слова: диетотерапия, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, ювенильный ревматоидный артрит, реактивный артрит, дети

The use of additional treatment methods in inflammatory joints disease therapy is very important. But the main principles of diet therapy for patients with rheumatoid joint inflammation and reactive arthritis and possibility of focused impact on disease activity by means of alimentary factors have not still been formed out. The aim of the investigation was to study the effect of diet therapy including ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on joint syndrome evidence and on bone turnover markers of children with inflammatory joint diseases. With parents' agreement children aged 5–16 hospitalized with inflammatory joint diseases (53 with juvenile rheumatoid arthritis and 35 with reactive arthritis) were enrolled in this research. According to the treatment mode 2 subgroups were separated in each group: the first subgroup underwent backbone therapy, the second – backbone therapy along with ω -3 PUFAs (cod liver oil 1000 mg containing 115 mg of docosahexaenoic and 23 mg of eicosapentaenoic acids). Children aged 3–5 years received 1 capsule 2 times a day, over 6 years old – 1 capsule 3 times per day with meals for 3 months. Disease activity, joint syndrome evidence (counting of joint pain, Ritchie index, number of inflammatory joints, morning stiffness duration) and biochemical values of connective tissue metabolism were estimated while being introduced into research and at the end of treatment. More apparent improvement of joint syndrome indexes at the end of supervision was diagnosed in the groups undergoing backbone therapy along with ω -3 PUFAs. Statistically significant ($p < 0.05$) reduce of morning stiffness time by 3 fold vs 2 fold in children treated with basic therapy, reduce of joint index by 2.9–5.7 fold vs 2.0–3.8 fold, the number of inflammatory joints by 4.5–5.8 fold vs 2.0–2.3 fold, blood serum level of hydroxyl proline and antibodies to rumalon were observed in main groups of patients. Disease activity index DAS 4 decreased in the group undergoing backbone therapy by 0.44 ($p < 0.05$) and in the group undergoing modified therapy – by 1.20 ($p < 0.05$). No adverse effects of PUFAs have been observed. It was concluded that ω -3 PUFAs increased the action of basic therapy favoring advances in inflammatory process activity control, provided decrease of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) intake and proved to be an important supplement in diet therapy of children inflammatory joints diseases.

Keywords: diet therapy, ω -3 polyunsaturated fatty acids, juvenile rheumatoid arthritis, reactive arthritis, children

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – одно из наиболее частых ревматических заболеваний детей, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1].

В патогенезе ЮРА существуют 2 тесно взаимосвязанных звена: цитокиновый каскад и нарушения гуморального иммунитета [2]. В реализации цитокинового каскада основная роль принадлежит макрофагам, Т-лимфоцитам, эндотелию микрососудов и активированным клеткам соединительной ткани, которые становятся источником целого ряда провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6,

8, 12 – с постепенным смещением в их пользу баланса с противовоспалительными факторами [3]. Простагландины – важные медиаторы воспалительной реакции, влияющие на различные этапы ее развития: расширение и увеличение проницаемости сосудов, усиление локального кровообращения, экссудацию, повышение чувствительности клеток к гистамину и брадикинину, сенсibilизацию центров терморегуляции гипоталамуса к действию пирогенов, повышение синтеза и секреции цитокинов [4]. Уровень простагландинов рассматривается как один из показателей активности воспалительного процесса при ЮРА [5]. Число синтезируемых воспалительных медиаторов коррелирует с количеством арахидоновой кислоты (АК) [6, 7].

Высвобождение АК из клеточных мембран с ее последующим преобразованием в эйкозаноиды происходит в ответ на стресс, гипоксию, реакцию антиген–анти-тело и др. Эта компенсаторно-приспособительная реакция в условиях воспаления может трансформироваться в патологическую [8].

Поступая в организм с продуктами животного происхождения, примерно 90% АК встраивается в клеточные мембраны [9]. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейств ω -6 и ω -3 образуются под действием одинаковых ферментных систем, однако синтезируют различные серии простагландинов. Синтезируемые из класса ω -6 ПНЖК эйкозаноиды способны активизировать процессы воспаления, иммунные реакции (пролиферацию лейкоцитов, образование антител и цитокинов, адгезию), гиперкоагуляцию крови, активизировать процессы перекисного окисления липидов, усилить метаболизм оксида азота [10]. Эйкозаноиды, которые синтезируются из класса ω -3 ПНЖК (тромбоксаны, простагланцины и лейкотриены), имеют свойство снижать проявления воспаления за счет снижения макрофагами синтеза цитокинов, а также частично конкурентно заменять в клеточных мембранах ω -6 ПНЖК и АК [11]. Последнее существенно для течения воспалительных заболеваний. Во всех клеточных мембранах доля АК составляет 10–16%, а ω -3 ПНЖК – меньше (0,1–0,3%) [12].

Лечебное питание при воспалительных заболеваниях суставов должно способствовать уменьшению воспалительных проявлений и гиперергии, укреплению соединительнотканых структур, коррекции обменных процессов [13].

При воспалительных заболеваниях суставов вследствие накопления цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли) значительно повышается костная резорбция, следствием которой в зависимости от активности воспалительного процесса может стать развитие различных степеней остеопении и остеопороза [14, 15].

Таким образом, принимая во внимание, что ω -3 ПНЖК повышают эффект базисной терапии, способствуют достижению контроля над активностью воспалительного процесса, позволяют снизить прием нестероидных противовоспалительных препаратов, сделан вывод о том, что ω -3 ПНЖК являются важным дополнением в диетотерапии при лечении детей, страдающих воспалительными заболеваниями суставов.

Цель работы – изучить влияние диетотерапии с включением ω -3 ПНЖК на проявления суставного синдрома и показатели метаболизма соединительной ткани у детей с воспалительными заболеваниями суставов.

Материал и методы

Дизайн исследования: рандомизированное исследование. По согласованию с родителями в исследование включали детей в возрасте от 5 до 16 лет, госпитализи-

рованных в стационар с воспалительными заболеваниями суставов [53 – с ЮРА и 35 – реактивным артритом (РеА)].

Критерии включения в исследование:

1. Информированное согласие.

2. Достоверность диагноза устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) на основании наличия у пациентов утренней скованности (не менее 1 ч), артрита трех и более суставов или суставов кистей, симметричного артрита, ревматоидных узелков, ревматоидного фактора в сыворотке крови, рентгенологических изменений. Общую активность заболевания оценивали в соответствии с рекомендациями В.А. Насоновой и М. Астапенко [16].

3. Диагноз РеА верифицировали на основании анамнестических данных, указывающих на хронологическую связь артрита с перенесенной инфекцией вирусно-микробной этиологии, и данных, указывающих на характерные признаки воспалительного процесса в суставах и их относительно доброкачественное течение.

4. Наличие следующих признаков активности болезни: боль – не менее 2,5 см по 10-сантиметровой визуальной шкале, число припухших суставов – не менее 2, число болезненных суставов – не менее 6 в сочетании по крайней мере с 2 из 4 перечисленных ниже признаков: утренняя скованность на протяжении 45 мин и более, утомляемость – 5 см и более по 10-сантиметровой шкале, СОЭ – 25 мм/ч и более.

5. Отсутствие клинически значимых сопутствующих заболеваний.

6. Стабильность терапии нестероидными противовоспалительными препаратами или кортикостероидами.

7. Продолжительность исследования – не менее 3 мес.

При соответствии больных критериям включения в исследование и отсутствии признаков, требовавших исключения из исследования, врачи и родители пациентов заполняли специально разработанные анкеты.

При включении в исследование и по завершении проводимой терапии оценивали активность заболевания, проявления суставного синдрома [счет боли в суставах в баллах (СБ), суставной индекс (СИ), число воспаленных суставов (ЧВС), продолжительность утренней скованности в минутах] и показатели метаболизма соединительной ткани.

При вычислении оригинального показателя DAS (Disease Activity Scope) использовался расширенный вариант суставного счета, который предусматривал оценку припухлости 44 суставов и определение болезненности суставов с использованием индекса Ричи:

$$DAS\ 4 = 0,53938 \sqrt{(IP) + 0,06465\ ЧВС + 0,33\ ln\ (СОЭ) + 0,0722\ СЗП},$$

где IP – число болезненных суставов, определенное с использованием индекса Ричи (Ritchie Articular Index), ЧВС – число припухших из 44 суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СЗП – общая оценка состояния здоровья пациентом.

Значение каждого из них подвергалось специальному математическому преобразованию, после чего все 4 показателя суммировались. $DAS > 3,7$ соответствует высокой активности заболевания; $2,4 < DAS \leq 3,7$ – умеренной; $\leq 2,4$ – низкой; $< 1,6$ – ремиссии. Уровень улучшения по DAS, позволяющий зафиксировать хороший эффект лечения, был обозначен как уменьшение этого показателя, как минимум вдвое превышающее ошибку измерения, равную 0,6. Эффект лечения было предложено расценивать как хороший в тех случаях, когда динамика DAS $> 1,2$, а его конечный уровень $\leq 2,4$. Отсутствие эффекта регистрируется, если динамика $< 0,6$ или колеблется от 0,6 до 1,2 при конечном уровне DAS $> 3,7$. В остальных случаях эффект оценивается как удовлетворительный.

Активность метаболизма соединительной ткани оценивали путем определения уровня оксипролина в сыворотке крови по методу В.В. Меньшикова и румалоновых антител по методике С.А. Бененсона и соавт. [17].

Дети, страдающие ЮРА и РеА, на основе рандомизации были разделены на 2 группы. Основная группа – 33 ребенка с ЮРА и 18 детей с РеА – получала дополнительно к базисной терапии комплекс с ω -3 ПНЖК. В контрольную группу вошли 20 детей с ЮРА и 17 детей с РеА того же возраста, получавших аналогичную терапию и имевших максимально приближенные к первым 2 группам детей клинико-биохимические показатели.

В качестве дополнительного источника ω -3 ПНЖК использовали биологически активную добавку «Мульти-табс® Интелло Кидс с Омега-3» («Ферросан», Дания, регистрационное удостоверение № 77.99.23.3.У.735.2.09), содержащую ПНЖК в количестве 138 мг (115 мг докозаеновой и 23 мг эйкозапентаеновой кислоты), стабилизированные небольшими дозами витаминов С (10 мг) и Е (2,5 мг). Дети в возрасте 3–5 лет получали по 1 капсуле 2 раза в день, старше 6 лет – по 1 капсуле 3 раза в день во время еды на протяжении 3 мес. Нежелательных и аллергических эффектов при приеме не выявлено.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0. Достоверность различий выборок оценивали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона, в случае нормального распределения показателей

достоверность различий определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В клинической картине ЮРА и РеА преобладает суставной синдром. В синовиальной оболочке сустава происходят различные иммунологические реакции. Она богата лимфоидными клетками и реагирует на антигенные раздражители.

При оценке данных особенностей суставного синдрома выявлено, что СБ при движении, воспалительный индекс (отражающий воспалительную реакцию суставов) и ЧВС были достоверно выше у детей с ЮРА по сравнению с детьми с РеА ($p < 0,05$) (табл. 1).

Важными специфическими показателями дегенерации хряща являются уровни оксипролина и румалоновых антител в сыворотке крови. Эти показатели в крови детей при воспалительных заболеваниях суставов были достоверно выше на 13–17% ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Высокий уровень оксипролина в период обострения воспалительного процесса может свидетельствовать как о высокой активности синтеза коллагеновых структур, так и о распаде соединительнотканых структур. Уровень оксипролина демонстрирует глубину воспалительного компонента и степень перестройки эластичного каркаса.

Сравнительный анализ динамики количественных показателей суставного синдрома при различных степенях активности воспалительного процесса при ЮРА показал, что с ростом активности воспалительного процесса увеличиваются и клинические показатели: утренняя скованность, СБ при активных и пассивных движениях, оценка пациентами болевых ощущений с помощью Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Анализ изменения критериев выраженности суставного синдрома и воспалительного процесса при различных клинических вариантах РеА показал, что с увеличением степени активности воспалительного процесса достоверно растут объективные показатели клинической симптоматики.

Под действием проводимой терапии у 70,1% детей наблюдалось улучшение самочувствия, повысился ап-

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых клинических и биохимических показателей у обследуемых больных ($M \pm m$)

Показатель	Дети с ЮРА (n=53)	Дети с РеА (n=35)	p
СБ при движении, баллы	2,60±0,08	2,11±0,21	<0,05
СБ в покое, баллы	1,78±0,13	1,66±0,19	>0,05
Воспалительный индекс, баллы	1,75±0,12	1,44±0,14	<0,05
СИ	2,27±0,12	2,16±0,20	>0,05
ЧВС	2,78±0,23	2,72±0,34	<0,05
Боль (ВАШ), мм	72,7±3,8	62,2±6,0	<0,05
Уровень оксипролина в сыворотке крови, мкмоль/л	46,8±2,2	41,3±1,6	<0,05
Уровень румалоновых антител в сыворотке крови, усл. ед.	27,0±1,5	23,0±1,6	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: расшифровку аббревиатур см. в тексте.

петит, нормализовался сон. Сравнительный анализ динамики количественных показателей суставного синдрома при различных вариантах терапии проводили при проспективном наблюдении сроком до 3 мес.

Применение ω -3 ПНЖК в комплексной терапии воспалительных заболеваний суставов у детей имело более выраженное положительное влияние на обратную динамику утренней скованности суставов (табл. 3). Если на фоне базисной терапии средние показатели утренней скованности снизились в 2 раза, то на фоне комплексной терапии с включением ω -3 ПНЖК – в 3 раза ($p < 0,05$).

Интегральный индекс активности заболевания DAS 4 в группе пациентов с ЮРА, которая получала базисную терапию, уменьшился на 0,44 ($p < 0,05$), а в группе с дополненной ω -3 ПНЖК терапией – на 1,2 ($p < 0,05$).

СБ при движении и воспалительный индекс под действием базисной терапии достоверно не изменялись, а под действием модифицированной терапии отмеча-

лось их достоверное снижение ($p < 0,05$), однако статистически значимых различий в оценке боли при движении, оцениваемой по ВАШ, между двумя методами лечения не отмечено. СИ и ЧВС достоверно снижались под действием как базисной терапии, так и комплексного лечения с использованием ω -3 ПНЖК, однако более эффективной была последняя ($p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, в которых получены данные о положительном влиянии включения ω -3 ПНЖК в комплексную терапию воспалительных заболеваний на болезненность суставов, продолжительность утренней скованности, число болезненных суставов и индекс Ричи у пациентов с ЮРА [18].

Базисная терапия не оказала влияния на содержание оксипролина и румалоновых антител, в то время как под действием комплексного лечения с использованием ω -3 ПНЖК уровень оксипролина в сыворотке крови снизился на 22,5% ($p < 0,05$).

Таблица 2. Зависимость клинико-биохимических показателей от степени активности воспалительного процесса у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом ($M \pm m$)

Показатель	Степень активности			p_1	p_2	p_3
	I – низкая (n=29)	II – средняя (n=15)	III – высокая (n=9)			
Утренняя скованность, мин	35,89±4,45	57,07±6,87	89,0±11,59	<0,05	<0,05	<0,05
СБ при движении, баллы	1,56±0,99	2,46±0,18	2,75±0,25	<0,05	<0,05	<0,05
СБ в покое, баллы	1,20±0,11	1,76±0,20	2,0±0,18	<0,05	<0,05	<0,05
Воспалительный индекс, баллы	1,34±0,11	1,69±0,17	2,0±0,32	<0,05	<0,05	<0,05
СИ	1,79±0,12	2,46±0,11	2,67±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
ЧВС	2,48±0,23	3,30±0,34	3,25±0,49	<0,05	>0,05	>0,05
Боль (ВАШ), мм	64,13±4,34	78,46±6,18	78,75±6,95	<0,05	<0,05	>0,05
Уровень оксипролина в сыворотке крови, мкмоль/л	38,92±1,41	50,44±3,56	51,93±6,09	<0,05	<0,05	>0,05
Уровень румалоновых антител в сыворотке крови, усл. ед.	23,02±1,30	30,39±2,42	38,95±2,11	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий между показателями детей с I и II степенью активности процесса; p_2 – между показателями пациентов с I и III степенью активности; p_3 – между показателями пациентов с II и III степенью активности.

Таблица 3. Динамика болевого, суставного, воспалительного индексов у больных ювенильным ревматоидным артритом на фоне базисного лечения и комплексной терапии с включением ω -3 полиненасыщенных жирных кислот ($M \pm m$)

Показатель	Базисная терапия (n=20)		Комплексная терапия с включением ω -3 ПНЖК (n=33)		p_1	p_2	p_3
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
Утренняя скованность, мин	56,5±6,2	27,7±5,5	47,9±5,7	15,0±3,0	<0,05	<0,05	<0,05
СБ при движении, баллы	1,90±0,16	1,60±0,15	2,00±0,12	0,81±0,10	>0,05	<0,05	<0,05
СБ в покое, баллы	1,35±0,10	1,00±0,12	1,66±0,13	0,42±0,08	<0,05	<0,05	<0,05
Воспалительный индекс, баллы	1,35±0,18	0,91±0,20	1,60±0,12	0,54±0,08	>0,05	<0,05	<0,05
СИ	1,85±0,16	0,93±0,03	2,18±0,12	0,75±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
ЧВС	3,05±0,27	1,31±0,29	2,78±0,23	0,48±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
Боль (ВАШ), мм	66,5±6,1	19,8±4,4	72,7±3,8	18,6±2,2	<0,05	<0,05	>0,05
Уровень оксипролина в сыворотке крови, мкмоль/л	45,5±2,9	44,0±2,9	43,1±2,0	35,2±1,4	>0,05	<0,05	<0,05
Уровень румалоновых антител в сыворотке крови, усл. ед.	26,5±2,1	25,1±2,1	27,0±1,5	20,5±0,8	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 4: p_1 – уровень статистической значимости различий между показателями до и после лечения базисными препаратами; p_2 – между показателями до и после комплексной терапии с включением ω -3 ПНЖК; p_3 – уровень статистической значимости различий между показателями после лечения в группах с базисной и модифицированной терапией.

Таблица 4. Динамика болевого, суставного, воспалительного индексов у больных реактивным артритом на фоне базисного лечения и комплексной терапии с включением ω -3 полиненасыщенных жирных кислот ($M \pm m$)

Показатель	Базисная терапия ($n=17$)		Комплексная терапия с включением ω -3 ПНЖК ($n=18$)		P_1	P_2	P_3
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
СБ движения, баллы	1,82±0,19	1,0±0,17	2,11±0,21	0,65±0,10	<0,05	<0,05	<0,05
СБ в покое, баллы	1,29±0,16	0,64±0,1	1,66±0,19	0,38±0,11	<0,05	<0,05	<0,05
Воспалительный индекс, баллы	1,41±0,12	0,58±0,12	1,44±0,14	0,4±0,12	<0,05	<0,05	>0,05
СИ, баллы	2,00±0,21	0,52±0,12	2,16±0,20	0,38±0,11	<0,05	<0,05	>0,05
ЧВС	2,76±0,26	1,35±0,11	2,72±0,34	0,61±0,14	<0,05	<0,05	<0,05
Боль (ВАШ), мм	61,8±5,3	37,6±4,7	62,2±6,0	10,8±1,6	<0,05	<0,05	<0,05
Уровень оксипролина в сыворотке крови, мкмоль/л	41,4±1,7	37,1±1,5	41,3±1,6	32,0±0,7	<0,05	<0,05	<0,05
Уровень румалоновых антител в сыворотке крови, усл. ед.	22,5±1,7	20,7±1,5	23,0±1,6	17,2±0,3	>0,05	<0,05	<0,05

У детей с РеА (табл. 4) наиболее выраженная и достоверная позитивная динамика в ответ на терапию, дополненную ω -3 ПНЖК, наблюдалась по показателям СБ при движении и в покое, боли по шкале ВАШ ($p < 0,05$). На фоне модифицированной терапии снизилось достоверно большее количество воспаленных суставов, а также значимо более выражено в сыворотке крови уменьшился уровень оксипролина и румалоновых антител ($p < 0,05$).

Таким образом, применение ω -3 ПНЖК в комплексной терапии детей с воспалительными заболеваниями суставов способствовало более быстрому регрессу клинических признаков болезни по сравнению с пациентами, принимавшими только препараты базисной терапии: более выраженное положительное влияние на обратную динамику утренней скованности суставов, ЧВС, болевого, воспалительного, суставного индексов с одновременным снижением показателей метаболизма соединительной ткани – уровня оксипролина и румалоновых антител. Более выраженное уменьшение интегрального индекса активности заболевания DAS 4 у па-

циентов, получавших терапию, дополненную ω -3 ПНЖК, позволяет зафиксировать как хороший эффект лечения. Эффективное противовоспалительное действие у детей с минимальной и умеренной активностью суставного синдрома отмечено после 3-недельного лечения, с высокой активностью воспалительного процесса – на 4–5-й неделе. На фоне только базисной терапии указанного эффекта удалось достичь после 8–9 нед лечения. После 3 мес приема базисных препаратов в комплексе с ω -3 удалось снизить дозу НПВС на 18,3%, тогда как в группе пациентов, получавших базисную терапию, – на 6,3% ($p < 0,05$). Это согласуется с результатами других исследований, которые свидетельствуют, что применение ω -3 ПНЖК в дозах 2,7 г/сут в течение 3 мес снижает потребление НПВС у пациентов с ЮРА [19].

В целом установлено, что ω -3 ПНЖК повышают эффект базисной терапии, способствуют достижению контроля над активностью воспалительного процесса, позволяют снизить прием НПВП и являются важным дополнением в диетотерапии при воспалительных заболеваниях суставов у детей.

Литература

- Cassidy J., Petty R. (eds). Textbook of Paediatric Rheumatology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2002.
- Dayer J.M. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis // Rheumatology. 2003. Vol. 42. P. II3–II10.
- Barksby H.E., Lea S.R., Preshaw P.M., Taylor J.J. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders // Clin. Exp. Immunol. 2007. Vol. 149, N 2. P. 217–225.
- McCoy J.M., Wicks J.R., Audoly L.P. The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 110, N 5. P. 651–658.
- Kew S., Mesa M.D., Tricon S., Buckley R. et al. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 79. P. 674–681.
- Rees D., Miles E.A., Banerjee T., Wells S.J. et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83. P. 331–342.
- Yaqoob P. The nutritional significance of lipid rafts // Annu. Rev. Nutr. 2009. Vol. 29. P. 257–282.
- Miles E.A., Banerjee T., Calder P.C. The influence of different combinations of gamma-linolenic, stearidonic and eicosapentaenoic acids on the fatty acid composition of blood lipids and mononuclear cells in human volunteers // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2004. Vol. 70. P. 529–538.
- Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств у детей // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии: материалы науч.-практ. конф. Минск, 2010. С. 34–37.
- Yaqoob P., Pala H.S., Cortina-Borja M., Newsholme E.A. et al. Encapsulated fish oil enriched in α -tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 30. P. 260–274.

11. Healy D.A., Wallace F.A., Miles E.A., Calder P.C. et al. The effect of low to moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function // *Lipids*. 2000. Vol. 35. P. 763–768.
12. Kew S., Banerjee T., Minihane A.M., Finnegan Y.E. et al. Relation between the fatty acid composition of peripheral blood mononuclear cells and measures of immune cell function in healthy, free-living subjects aged 25–72 y // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77. P. 1278–1286.
13. Babcock T.A., Novak T., Ong, E., Jho D.H. et al. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor- α production by ω -3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10 // *J. Surg. Res.* 2002. Vol. 107. P. 135–139.
14. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis – role of vitamin D receptor polymorphisms // *Rheumatology (Oxf.)*. 2009. Vol. 48, N 4. P. 342–346.
15. Lee Y.H., Bae S.C., Choi S.J., Ji J.D. et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis // *Mol. Biol. Rep.* 2011. Vol. 38, N 36. P. 43–51.
16. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит // *Клиническая ревматология : руководство для врачей / В.А. Насонова, М.Г. Астапенко. М. : Медицина, 1989. 420 с.*
17. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. ; под ред. В.В. Меньшикова. М. : Медицина, 1987. 368 с.
18. Goldberg R.J., Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint // *Pain*. 2007. Vol. 129. P. 210–223.
19. Lee Y.-H., Bae S.-C., Song G.-G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Arch. Med. Res.* 2012. Vol. 43, N 5. P. 356–362.

References

1. Cassidy J., Petty R. (eds). *Textbook of paediatric rheumatology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2002.
2. Dayer J.M. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003; 42: 113–10.
3. Barksby H.E., Lea S.R., Preshaw P.M., Taylor J.J. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149 (2): 217–25.
4. McCoy J.M., Wicks J.R., Audoly L.P. The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2002; 110 (5): 651–8.
5. Kew S., Mesa M.D., Tricon S., Buckley R., et al. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 674–81.
6. Rees D., Miles E.A., Banerjee T., Wells S.J., et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 331–42.
7. Yaqoob P. The nutritional significance of lipid rafts. *Annu Rev Nutr*. 2009; 29: 257–82.
8. Miles E.A., Banerjee T., Calder P.C. The influence of different combinations of gamma-linolenic, stearidonic and eicosapentaenoic acids on the fatty acid composition of blood lipids and mononuclear cells in human volunteers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70: 529–38.
9. Vasilevskiy I.V. *Kliniko-farmakologicheskie podhody k primeneniyu sovremennykh nesteroidnykh protivovospalitelnykh sredstv u detey*. In: *Aktualnye voprosy pediatrii i hirurgii: materialy nauch.-prakt. konf.* Minsk, 2010: 34–37. (in Russian)
10. Yaqoob P., Pala H.S., Cortina-Borja M., Newsholme E.A., et al. Encapsulated fish oil enriched in α -tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *J Clin Invest*. 2000; 30: 260–74.
11. Healy D.A., Wallace F.A., Miles E.A., Calder P.C., et al. The effect of low to moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids*. 2000; 35: 763–8.
12. Kew S., Banerjee T., Minihane A.M., Finnegan Y.E., et al. Relation between the fatty acid composition of peripheral blood mononuclear cells and measures of immune cell function in healthy, free-living subjects aged 25–72 y. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 1278–86.
13. Babcock T.A., Novak T., Ong, E., Jho D.H., et al. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor- α production by ω -3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J Surg Res*. 2002; 107: 135–9.
14. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis – role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology (Oxf)*. 2009; 48 (4): 342–6.
15. Lee Y.H., Bae S.C., Choi S.J., Ji J.D., et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2011; 38 (36): 43–51.
16. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонова В.А., Астапенко М.Г. *Клиническая ревматология. Руководство для врачей*. Moscow: Meditsina, 1989: 420 p. (in Russian)
17. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. et al., Меньшиков В.В. (ed.). *Laboratornye metody issledovaniya v klinike: Directory*. Moscow: Meditsina, 1987: 368 p. (in Russian)
18. Goldberg R.J., Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint. *Pain*. 2007; 129: 210–23.
19. Lee Y.-H., Bae S.-C., Song G.-G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2012; 43 (5): 356–62.

Для корреспонденции

Бавыкина Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
 Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
 Телефон: (473) 265-65-62
 E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Бавыкина И.А.¹, Звягин А.А.¹, Мирошниченко Л.А.², Гусев К.Ю.³, Жаркова И.М.⁴

Эффективность продуктов из амаранта в безглютеновом питании детей с непереносимостью глютена

Efficient products from amaranth in a gluten-free nutrition of children with gluten intolerance

Bavykina I.A.¹, Zvyagin A.A.¹, Miroshnichenko L.A.², Gusev K.Yu.³, Zharkova I.M.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

² ООО «Русская олива», Воронеж

³ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет»

⁴ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»

¹ Voronezh State Medical University

² LLC «Russkaya Oliva», Voronezh

³ Voronezh State Technical University

⁴ Voronezh State Engineering University

Цель исследования – оценить переносимость и эффективность включения продуктов из амаранта в регулярный рацион питания детей при длительной безглютеновой диете (БГД). Обследованы 37 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, длительность соблюдения БГД составила от 6 мес до 16 лет. У пациентов оценивали нутритивный статус: показатели физического развития по перцентильным таблицам Всемирной организации здравоохранения; клинические (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, гранулоциты) и биохимические (протеин, альбумин, железо, кальций ионизированный, селен, медь) показатели крови. После этого рацион питания детей дополняли продуктами из амаранта, которые необходимо было постоянно употреблять в пищу на протяжении 9–12 мес. Кроме того, были изучены качество и трудности соблюдения БГД с помощью специально разработанной анкеты, заполняемой родителями детей. Через 9–12 мес оптимизированной БГД обследование детей и анкетирование родителей повторяли. Длительное регулярное использование амарантовых продуктов в БГД сопровождалось улучшением показателей нутритивного статуса пациентов: уменьшением количества детей с дефицитом массы тела с 16,25 до 10,8% и увеличением доли пациентов с нормальной массой тела с 51,4 до 56,8%;

Для цитирования: Бавыкина И.А., Звягин А.А., Мирошниченко Л.А., Гусев К.Ю., Жаркова И.М. Эффективность продуктов из амаранта в безглютеновом питании детей с непереносимостью глютена // Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 2. С. 91–99.

Статья поступила в редакцию 18.01.2017. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: : Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Miroshnichenko L.A., Gusev K.Yu., Zharkova I.M. Efficient products from amaranth in a gluten-free nutrition of children with gluten intolerance. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (2): 91–99. (in Russian)

Received 18.01.2017. **Accepted for publication** 27.02.2017.

снижением количества детей с патологическим низким ростом с 10,8 до 5,4% и увеличением доли детей со средним ростом с 59,5 до 67,6%. Относительное количество детей со сниженным уровнем ионизированного кальция в сыворотке крови уменьшилось с 37,8 до 10,8%. Отмечена нормализация сниженного уровня железа, меди и цинка в крови всех пациентов, имевших дефицит этих микроэлементов (13,5, 8 и 16,2% детей соответственно). Сложности в соблюдении строгой диетотерапии носят в основном социальный характер. Апробированные в ходе исследования продукты из амаранта хорошо переносились больными, аллергических и диспепсических реакций не отмечено. 89,2% родителей позитивно восприняли новые безглютеновые продукты из амаранта.

Ключевые слова: непереносимость глютена, целиакия, безглютеновая диета, продукты из амаранта, нутритивный статус, физическое развитие, дети

The aim of the investigation was to evaluate the tolerability and effectiveness of the inclusion of products from amaranth to the regular children's diet during long gluten-free diet (GFD) therapy. The study included 37 children aged from 1 year to 17 years, the experience of compliance with a GFD was from 6 months to 16 years. Patients underwent an assessment of nutritional status: indicators of physical development by WHO percentile tables; clinical (erythrocytes, hemoglobin, leukocytes, lymphocytes, granulocytes) and biochemical (protein, albumin, iron, ionized calcium, selenium, copper) blood indicators. After that, children diet was supplemented with products from amaranth, which they constantly ate for 9–12 months. Quality and compliance difficulties of GFD were also examined using specially designed questionnaire filled in by parents. After 9–12 months of optimized GFD the examination of children and parents questioning was repeated. Long-term regular usage of amaranth products in GDB was accompanied by an improvement of indicators of nutritional status of patients: decrease in the number of children with underweight from 16.25 to 10.8% and increase in the patients with normal body weight from 51.4 to 56.8%; reduction in the number of children with abnormal low rise from 10.8 to 5.4%, an increase of children with an average growth from 59.5 to 67.6%. The relative number of children with a decreased level of ionized calcium in the blood serum decreased from 37.8 to 10.8%. Normalization of decreased blood serum levels of iron, copper and zinc was observed in all patients who had a deficiency of these trace elements, in 13.5, 8 and 16.2% of children respectively. Difficulties in complying with the strict diet therapy are mainly social in nature. Products of amaranth tested in the course of the study were well tolerated, allergic and dyspeptic reactions were not noted. 89.2% of parents commented positively on the new gluten-free amaranth products.

Keywords: gluten intolerance, celiac disease, gluten sensitivity, gluten-free diet, amaranth products, nutritional status, physical development, children

В настоящее время выделяют 3 формы непереносимости белка злаковых культур – пшеницы, ржи, ячменя. Наиболее известна целиакия – хроническая иммуноопосредованная форма энтеропатии, вызванная употреблением клейковины, у генетически восприимчивых лиц [1, 2]. Распространенность целиакии в странах Европы, Северной Африки, США и Южной Америки составляет 0,5–2% всего населения [2–7]. Вторая форма – это аллергия на белок злаков. Сенсибилизация к пшенице, ржи, ячменю, овсу у детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой варьирует от 18 до 50% [8]. В последнее десятилетие была выделена еще 1 форма – нецелиакичная неаллергическая непереносимость глютена (чувствительность к глютену, gluten sensitivity – GS) [9–11]. Большинство ученых признают, что число людей с данным заболеванием значительно превышает количество больных целиакией.

Единственным безальтернативным методом терапии как целиакии, так и GS является безглютеновая

диета (БГД) [10–14]. Она позволяет купировать основные симптомы заболевания и снизить риск развития осложнений. БГД до настоящего времени строится по принципу разрешено/не разрешено, и мало внимания уделяется качеству питания при соблюдении этой диеты. Наблюдения за больными, много лет БГД соблюдающими, и проведенные исследования выявили ряд проблем и недостатков этой диеты. К ним относятся, во-первых, психологические трудности из-за постоянного ограничения в питании, во-вторых, вероятность развития дефицита макро- и микронутриентов, в-третьих, труднодоступность безглютеновых продуктов [15–20].

При обследовании взрослых пациентов с целиакией, соблюдающих БГД, у них было выявлено сниженное потребление крахмала и пищевых волокон, более 10% женщин имели сниженное потребление фолиевой кислоты, витамина А, тиамина, кальция, магния и железа [18]. Другими авторами при анализе нутритивного статуса

пациентов с целиакией были выявлены гипозлементозы (железа, цинка, меди, кальция) и гиповитаминозные состояния (фолиевой кислоты, витаминов E, D, B₁₂ и B₆) [19]. Авторы рекомендуют проводить оценку дефицитных состояний, возникающих при целиакии, для своевременной ликвидации недостатка и нормализации нутритивного статуса до появления осложнений. Дефицит потребления нутриентов в равной степени, как и нарушение их всасывания, напрямую воздействуют на степень физического развития детей. Важно отметить, что частота и степень выраженности дефицитных состояний уменьшаются при использовании специализированных пищевых продуктов, но в силу разных обстоятельств их ежедневно и постоянно получают не все пациенты.

В последние годы к продуктам из амаранта приковано внимание исследователей как к альтернативному источнику безглютеновых продуктов в связи с низким содержанием проламинов (около 2%, в то время как в пшенице – 35%, во ржи – 30%) и более высокой пищевой ценностью. При сравнительном анализе амарантовой муки с другими видами выявляется ряд преимуществ: повышенное количество белка более оптимального аминокислотного состава; большее содержание липидов, представленных полиненасыщенными жирными кислотами, скваленом, токоферолом и другими компонентами с высокой биологической активностью; меньшее содержание усвояемых углеводов, в том числе крахмала, но большее – клетчатки; значительно более высокое содержание кальция, железа, фосфора, калия, магния и других микронутриентов, а также возможность потребления продуктов на основе амарантовой муки людьми, страдающими целиакией и другими видами непереносимости глютена [22–25, 27]. В связи с этим регулярное использование продуктов переработки семян амаранта может быть перспективным не только в качестве безглютенового питания, но и для удовлетворения физиологических потребностей растущего детского организма.

Однако опыта регулярного и длительного применения продуктов из амаранта в диетотерапии детей и взрослых с непереносимостью глютена пока нет. В зарубежной литературе обсуждается лишь такая возможность [24–27]. Для России амарант не является традиционной культурой и амарантовые продукты больше представляются экзотическими. Однако с конца прошлого века в нескольких регионах России начали выращивать эту культуру, перерабатывать семена, получать из них продукты (масло, муку). Ассортимент российских продуктов расширяется, и уже сейчас выпускаются несколько видов муки, которые позволяют готовить как основные блюда (каши), так и кондитерские продукты для перекуса (печенье, хлебцы, кексы и др.).

Цель исследования – оценить переносимость и эффективность включения продуктов из амаранта в регулярный рацион питания детей при длительной безглютеновой диете.

Материал и методы

Критерии включения пациентов в исследование: наличие патологии, связанной с непереносимостью глютена; письменное информированное согласие родителей на участие в исследовании. В исследовании приняли участие 37 детей (19 мальчиков, 18 девочек) в возрасте от 1 года до 17 лет (*Me*=9 лет; 25-й квартиль – 5 лет, 75-й квартиль – 12 лет), которые соблюдали БГД от 6 мес до 16 лет (*Me*=8 лет; 3 года, 11 лет). Пациенты имели диагноз «целиакия» (*n*=25) и GS (*n*=12). Пациенты были распределены по возрастным группам: от 1 года до 6 лет – 15 человек, 7–12 лет – 16 детей, подростки (13–17 лет) – 6.

Всем пациентам оценивали нутритивный статус: показатели физического развития [рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)] по перцентильным таблицам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для детей 0–5 лет [28] и 5–19 лет [29], а также клинические (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, гранулоциты) и биохимические (протеин, альбумин, железо, кальций ионизированный, селен, медь, цинк) показатели крови. Уровень ионизированного кальция, меди и цинка определяли колориметрически, селена – методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в клинико-диагностической лаборатории «Диа-лаб», соответствующей требованиям ISO 9001-2011 (ISO 9001:2008), ISO 15189-2009 (ISO 15189:2007)); референсные значения составили для ионизированного кальция – 1,12–1,32 ммоль/л, селена – 23,0–190,0 мкг/л, меди – 12,6–24,4 мкг/л, цинка – 11,1–19,5 мкг/л.

В ходе исследования изучали качество и трудности соблюдения БГД с помощью специально разработанной анкеты, заполняемой родителями детей. После первичного обследования рацион питания детей был дополнен продуктами из амаранта, которые необходимо было постоянно употреблять в пищу на протяжении 9–12 мес. Для этого использовали различные виды муки амаранта в виде каши 2–4 раза в неделю, ежедневно изделия для перекуса (хлебцы, кексы, печенье, вафли, оладьи, блины), другие блюда. Для контроля потребления амарантовых продуктов родители вели специальные дневники, в которых ежедневно отмечали, что съел их ребенок.

Через 9–12 мес оптимизированной БГД обследование детей и анкетирование родителей повторяли.

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ и международным этическим нормам. Данное исследование одобрено этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, version 10 (StatSoftInc), Biostat 2009 Professional и настройки «анализ данных» Microsoft Excel 2010. Перед началом исследования была доказана репрезентативность выборки. Применены методы описательной

статистики (относительные величины, выраженные в процентах, определение медианы и интерквартильного размаха – 25–75%). Для определения взаимосвязи между параметрами использовалось регрессионное моделирование. Для данных, не подчиняющихся закону Гаусса, был применен непараметрический коэффициент Спирмена, а для оценки степени различий между исследуемыми группами применялись критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Критическим уровнем статистической значимости считали значение 0,05.

Результаты и обсуждение

Строго соблюдали БГД 27 (73%) детей, остальные 10 (27%) периодически нарушали ее, не прерывая полностью. Среди пациентов, не строго соблюдающих диетотерапию, можно выделить 2 подгруппы. 1-я подгруппа – это дети, нарушавшие БГД редко и незначительно, что не сопровождалось клиническими симптомами и повышением уровня специфических антител у 7 (18,9%) человек, 2-я подгруппа – это пациенты с плохой приверженностью к диетотерапии, допускавшие нарушения периодически и, вероятно, длительное время, что приводило к появлению симптомов и повышению уровня специфических антител у 3 (8,1%) человек.

Возможность расширить рацион питания ребенка новыми безглютеновыми продуктами из амаранта заинтересовала все 100% семей, включенных в исследование. При анкетировании установлено, что 70,3% родителей знали о том, что амарантовая мука разрешена при непереносимости белка традиционных злаковых культур. Однако только 4 (10,8%) респондента однократно использовали амарантовую муку для приготовления безглютеновых блюд. Это связано с небольшим объемом производства и отсутствием таких продуктов в торговых сетях, так как это новая культура для России. Представляла интерес реакция детей на новый продукт, поскольку амарантовая каша имеет специфический легкий арахисовый вкус и запах. Более половины детей – 23 (62,2%) – потребляли амарантовую кашу с удовольствием и никаких сложностей с введением в рацион питания нового продукта не испытали. У остальных 14 (37,8%) возникли проблемы – они неохотно ели амарантовые продукты или съедали небольшую часть порции, объясняя это недостаточной «воздушностью» и специфическим запахом. Эти проблемы были самостоятельно и быстро устранены 27,0% родителей (10 семей) путем добавления другой муки (гречневой, рисовой, кукурузной) или ароматических и вкусовых добавок (корица, ванилин, ягоды, мед, варенье и др.). 4 родителей (10,8% семей) смогли преодолеть нежелание ребенка лишь частично и поэтому готовили каши редко, из смеси амарантовой муки с другими видами муки, но более активно применяли в питании кондитерские изделия. Важно отметить, что 2 (5,4%) из этих детей были в возрасте до 3 лет, введение продуктов питания в данном возрасте затруднено в связи с отказом ре-

бенка от употребления новой незнакомой пищи. Применение кондитерских изделий из муки амаранта (хлебцы, кексы, печенье, вафли, оладьи, блины) никакой негативной реакцией детей не сопровождалось. Отмечено лишь большее предпочтение тех изделий, которые отвечали вкусовым привычкам ребенка. В 33 (89,2%) семьях отметили положительные стороны расширения рациона питания детей, соблюдающих строгую БГД. Родители самостоятельно применяли различные сорта муки амаранта для собственных рецептов различных изделий и блюд: каш, хлеба, торта, супа, пирожков, соусов, кексов, пиццы, печенья.

В исследовании было важно оценить переносимость продуктов из амаранта, новой для России злаковой культуры. Ни у одного ребенка, включенного в исследование, не отмечалось побочных аллергических или диспептических проявлений в течение всего периода наблюдения (9–12 мес). У 1 (2,7%) пациента наблюдалось тяжелое течение атопического дерматита, и ему родители постепенно дополняли БГД только амарантовой кашей, при этом ухудшения течения сопутствующего заболевания у девочки не отмечалось. Особенностью ведения данного ребенка был отказ от использования смесей для выпечки хлебцев, кексов, вафель из-за наличия в них яичного порошка. У 2 (5,4%) детей, включенных в исследование, имелся сопутствующий сахарный диабет 1 типа. Родители этих детей обратили внимание на тот факт, что при употреблении каши из амаранта уровень гликемии изменялся незначительно, за счет чего появилась возможность увеличить порцию продуктов, а чувство насыщения сохранялось более длительно. Таким образом, при применении каши из амаранта можно увеличить объем порции, сохранив обычную дозу инсулина. Клиническая переносимость продуктов переработки семян амаранта у детей с сахарным диабетом 1 типа требует дальнейшего изучения.

Повторное анкетирование родителей после активного использования амарантовых продуктов в безглютеновом питании детей показало, что 26 (70,3%) семей хотели бы оставить в повседневном рационе выпеченную дома продукцию из муки амаранта, 22 (59,5%) и 21 (56,7%) соответственно планировали употреблять в пищу каши и изделия, приготавливаемые из готовых смесей для выпечки (на основе амарантовой муки), а 20 (54%) семей предпочитали изделия промышленного производства: амарантовые кексы, вафельные хлебцы, печенье и пр. Важным результатом постоянного длительного использования амарантовых продуктов стало повышение приверженности к соблюдению БГД. Так, количество детей, строго соблюдавших БГД, выросло на 4 (10,8%) человека и достигло 31 (83,8%), остальные 6 человек (16,2%) продолжали периодически нарушать диетотерапию, не прерывая ее полностью.

Эффективность применения продуктов из амаранта оценивали по влиянию на показатели нутритивного статуса больных, важнейшими из которых являются данные физического развития пациентов [30]. Первичная оценка

Таблица 1. Динамика оценки роста и индекса массы тела (ИМТ) пациентов на безглютеновой диете с продуктами из амаранта (%)

Оценка показателя больного	Положение показателя больного в перцентильной таблице ВОЗ	Рост		ИМТ	
		до приема амарантовых продуктов	после приема амарантовых продуктов	до приема амарантовых продуктов	после приема амарантовых продуктов
Низкий	<3	10,8	5,4	16,2	10,8
Ниже среднего (понижен)	3–15	13,5	16,2	27,0	27,0
Среднее	15–85	59,5	67,6	51,4	56,8
Выше среднего (повышен)	85–97	16,2	5,4	2,7	2,7
Высокий	>97	0	5,4	2,7	2,7

дала следующие результаты (табл. 1). При оценке роста в зависимости от возраста у детей выявлено, что у 22 человек показатель соответствовал интервалу от 15-го до 85-го перцентиля, у 4 человек он был <3-го перцентиля, у 5 детей показатель роста находился в интервале 3–15-го, а у 6 детей – 85–97-го перцентильных рядов. При оценке ИМТ в зависимости от возраста установлено, что у каждого 2-го ребенка ($n=19$) он соответствовал интервалу между 15-м и 85-м перцентильями, у 6 детей был <3-го перцентиля, у 10 обследованных – в интервале 3–15-й перцентиль, у одного – в интервале 85–97-й перцентиль и еще у одного – >97-го перцентиля.

После периода употребления амарантовых продуктов (см. табл. 1) при оценке значений роста в зависимости от возраста у большей части детей ($n=25$) показатель соответствовал интервалу от 15-го до 85-го перцентиля, у 2 детей был <3 перцентиля, у 6 детей в интервале 3–15-й перцентиль, у 2 детей был повышен (85–97-й перцентиль) и рост >97-го перцентиля был выявлен еще у 2 детей. Таким образом, при включении в БГД продуктов из амаранта в 2 раза уменьшилось количество детей с патологически низким ростом, у детей стали отмечаться случаи высокого роста. Статистический анализ показал, что эти изменения значимы по критерию Вилкоксона ($p=0,044$), однако не достигали уровня статистической значимости согласно критерию Манна–Уитни ($p=0,857$). В целом следует отметить, что положительная динамика в изменении роста пациентов после употребления амарантовых продуктов подтверждается тенденцией к нормализации распределения признака (рис. 1): при увеличении среднего значения роста с $128,7 \pm 24,5$ см до $133,2 \pm 24$ см среднее квадратичное отклонение не изменилось. Поскольку нормализация ростовых значений произошла равномерно во всех возрастных группах, т.е. исключена возможность ростового скачка в определенном возрасте, можно сделать вывод, что тенденция к нормализации роста связана именно с более эффективным безглютеновым питанием детей.

При анализе показателей ИМТ в зависимости от возраста установлено (см. табл. 1), что большая часть детей (21 чел.) имели показатель в интервале 15–85-й перцентиль, у 4 детей ИМТ был низким, у 10 детей соответ-

ствовал 3–15-му перцентильям, у 1 ребенка – 85–97-му перцентильям и у 1 ребенка – >97-го перцентиля. На фоне приема амарантовых продуктов отмечена тенденция уменьшения количества детей с дефицитом массы тела и увеличением пациентов с нормальной массой тела (U -критерий, $p=0,0019$).

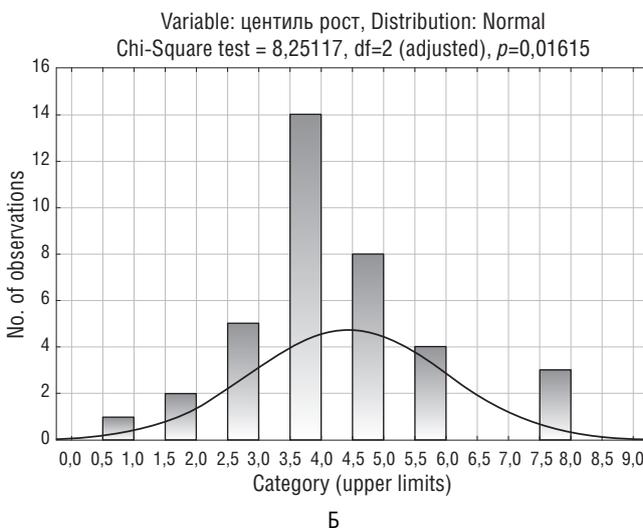
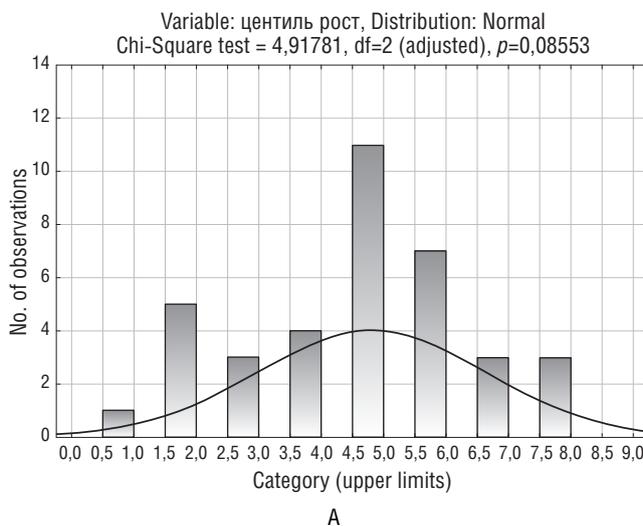


Рис. 1. Исследование на нормальность распределения показателя роста до (А) и после (Б) регулярного применения в питании продуктов из амаранта

Изучение ряда лабораторных показателей до введения в рацион ребенка амарантовых продуктов выявило наличие незначительных и нечастых нарушений диетотерапии [14]. У всех детей, принимавших участие в исследовании, уровни эритроцитов и лимфоцитов были в пределах нормальных значений. Снижение уровня гемоглобина ниже нормы отмечалось у 2 детей, при этом абсолютные значения составляли 91 и 103 г/л, что соответствует анемии I степени.

При регрессионном анализе зависимости уровня железа в сыворотке крови от возраста обследованных детей отмечена линейная тенденция к незначительному снижению показателя с возрастом, которая характеризуется отрицательной слабой корреляционной зависимостью ($r=-0,17$) (рис. 2). Дефицит железа в сыворотке крови ($<11,6$ мкмоль/л) был выявлен у 5 (13,5%) детей, сниженные показатели встречались во всех возрастных группах: среди детей до 6 лет недостаток железа имел 1 (6,7%) ребенок, в возрасте 7–12 лет – 3 (18,75%) ребенка и 1 (16,7%) ребенок в возрасте 13–18 лет. Оценка показателей железа и гемоглобина показала, что 2 (5,4%) ребенка имели железодефицитную анемию I степени, остальные 3 (8,1%) – латентный дефицит железа.

Построение регрессионной модели содержания в сыворотке крови ионизированного кальция у обследованных пациентов в зависимости от возраста показало наличие статистически значимой линейной тенденции к снижению уровня кальциемии с увеличением возраста детей, которая характеризуется умеренной отрицательной корреляционной зависимостью ($r=-0,40$) (рис. 3). Сниженные уровни ионизированного кальция ($<1,12$ ммоль/л) наблюдались у 14 (37,8%) детей всех возрастных групп: у 3 из 15 детей в возрасте от 1 года до 6 лет, у 7 из 16 детей 7–12 лет и у 4 из 6 подростков 13–17 лет. Сниженных уровней протеина, альбумина, селена в крови у детей не выявлено.

При исследовании обеспеченности медью выявлено, что у подавляющего большинства детей – 34 (92%) – нормальные показатели нутриента в крови. Сниженный уровень меди ($<12,6$ мкг/л) имели 3 детей. Клинических проявлений и изменений в общем анализе крови, характерных для дефицита меди, у пациентов не обнаружено.

Снижение концентрации цинка ($<11,1$ мкг/л) в крови выявлено у 6 (16,2%) больных и у 1 (2,7%) ребенка диагностирован избыток микроэлемента. При анализе

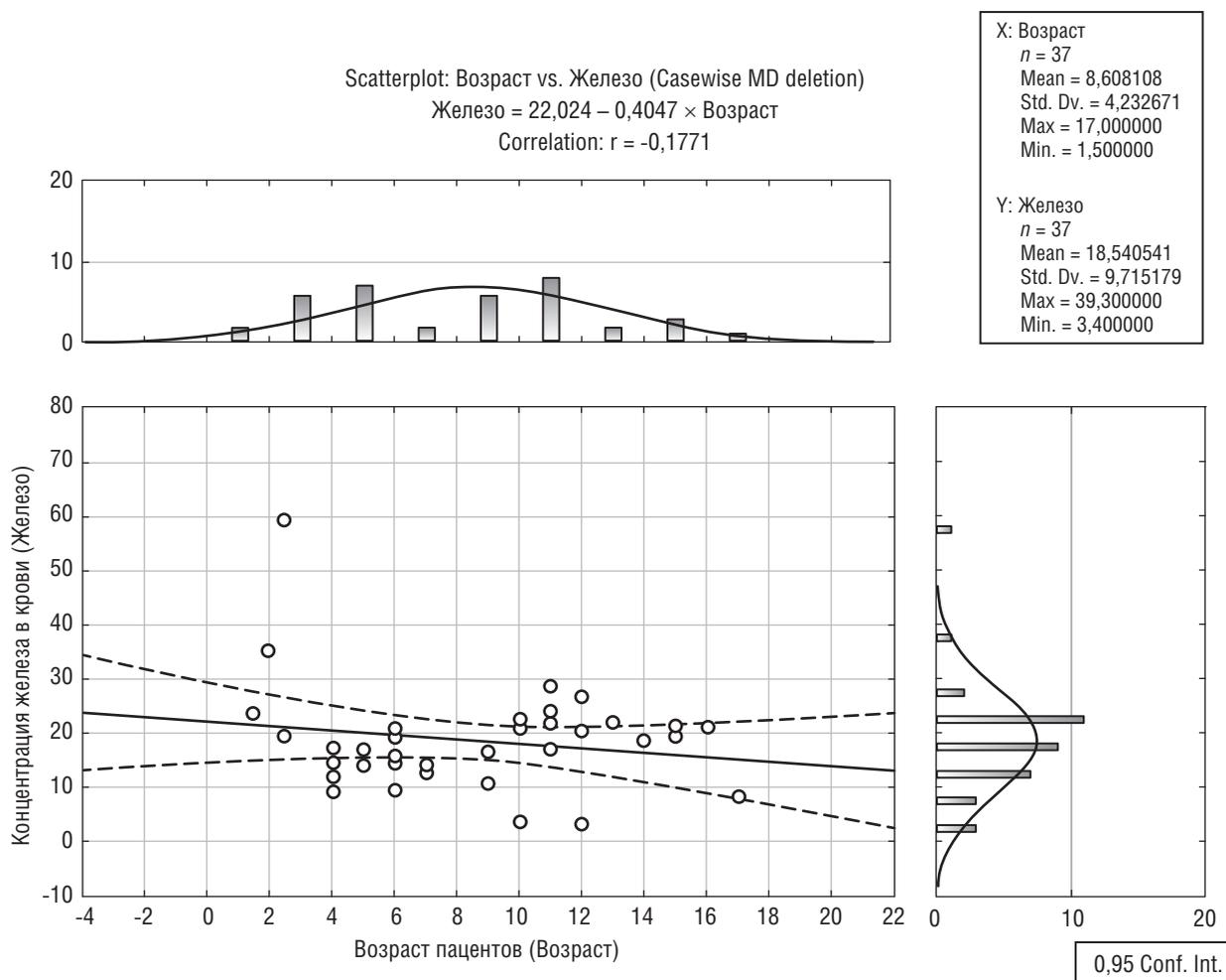


Рис. 2. Регрессионная модель зависимости уровня железа в сыворотке крови и возраста пациентов

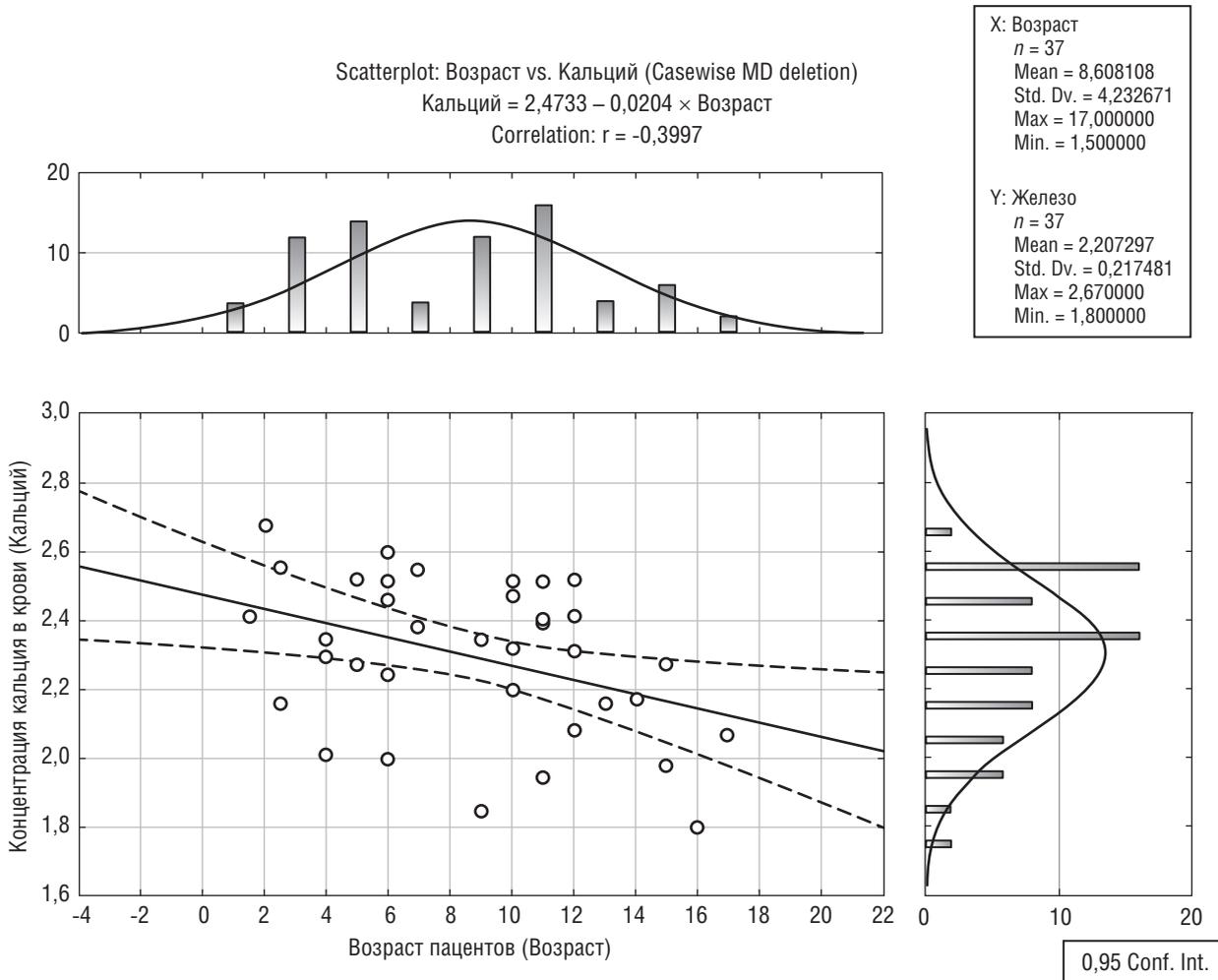


Рис. 3. Регрессионная модель зависимости уровня ионизированного кальция и возраста пациентов

частоты дефицита в зависимости от возраста отмечена его неравномерность в возрастных группах: среди 15 детей от 1 года до 6 лет он не выявлен, зато имелся у 5 (31,3%) из 16 детей 7–12 лет и у 1 (16,7%) из 6 детей 13–17 лет.

Повторное определение показателей клинического и биохимического анализов крови после потребления продуктов из амаранта не выявило отклонений в содержании гемоглобина, эритроцитов и других клеток крови, а также железа и белков. Снижение ионизированного кальция выявлено лишь у 4 (10,8%) человек, из них у 2 детей оно было диагностировано ранее, при первичном обследовании, и у 2 – впервые. Дефицита цинка и меди при повторном определении не выявлено. Такая положительная динамика в содержании макроэлементов при постоянном и длительном применении амарантовых продуктов, по нашему мнению, объясняется особенностями состава амарантовой муки, а именно высоким содержанием кальция и железа. В 100 г муки из семян амаранта содержится около 200 мг кальция и 28 мг железа [23], что в 5–15 раз (в зависимости от сорта муки) выше, чем в других видах муки (пшеничной, ржаной, рисовой, гречневой, кукурузной) – 19–48 мг кальция и 1,2–4,1 мг железа.

Выводы

1. Постоянное использование продуктов из амаранта в питании детей с целиакией и чувствительностью к глютену в течение 9–12 мес сопровождается улучшением показателей нутритивного статуса пациентов:

- уменьшением количества детей с дефицитом массы тела с 16,25 до 10,8% и увеличением доли пациентов с нормальной массой тела с 51,4 до 56,8%;
- снижением количества детей с патологическим низким ростом с 10,8 до 5,4%, увеличением доли детей со средним ростом с 59,5 до 67,6%;
- уменьшением количества детей со сниженным уровнем ионизированного кальция с 37,8 до 10,8%, нормализацией уровня железа у всех 13,5% пациентов, имевших его дефицит; ликвидацией недостаточности цинка и меди.

2. Нормализация нутритивного статуса связана с повышением приверженности пациентов и их родителей к более строгому соблюдению БГД в связи с проведением исследования, улучшением качества питания за счет использования амарантовых продуктов, сни-

жением психоэмоционального напряжения благодаря возможности разнообразить питание ребенка новыми безглютеновыми продуктами.

3. Апробированные в ходе исследования продукты, изготовленные только из семян амаранта (каша) и из смеси с другими видами безглютеновой муки (для кондитерских изделий), хорошо переносились большими, каких-либо аллергических и диспептических реакций не отмечалось. В России, где амарант не является нетрадиционной культу-

рой, 89,2% родителей детей позитивно восприняли новый безглютеновый продукт и хотели бы активно использовать продукты переработки амаранта в безглютеновом питании детей при их доступности в торговых сетях.

Научная работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-114.2017.7.

Сведения об авторах

Бавыкина Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Звягин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

E-mail: zvaugaa@mail.ru

Мирошниченко Лидия Александровна – кандидат биологических наук, генеральный директор ООО «Русская олива» (Воронеж)

E-mail: lidamir@mail.ru

Гусев Константин Юрьевич – кандидат технических наук, ассистент кафедры электропривода, автоматики и управления в технических системах ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет»

E-mail: gussev_konstantin@mail.ru

Жаркова Ирина Михайловна – кандидат технических наук, доцент кафедры технологии хлебопекарного, макаронного и кондитерского производств ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий»

E-mail: zharir@mail.ru

Литература

- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
- Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н. HLA – маркеры целиакии и их влияние на течение заболевания // *Вопр. дет. диетологии*. 2011. Т. 9, № 2. С. 73–74.
- Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. P. 47–51.
- Szaflarska-Poplawska A., Karczewska K., Zabka A. et al. Occurrence of celiac disease in Poland – multicenter study [Polish] // *Ped. Wspolcz Gastroenterol. Hepatol. Zyw Dz*. 2009. Vol. 11. P. 111–116.
- Barada K. et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? // *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, N 12. P. 1449–1457.
- Tatar G. et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population // *Dig. Dis. Sci*. 2004. Vol. 49. P. 1479–1484.
- Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A. et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project // *Ann. Med*. 2010. Vol. 42. P. 587–595.
- Субботина О.А., Генпе Н.А., Примак Е.А., Орехова В.П. Аллергические реакции на крупы у детей с атопией // *Вопр. питания*. 2013. № 4. С. 34–38.
- Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – a new disease with gluten intolerance // *Clin. Nutr*. 2014. Vol. 34, N 2. P. 189–194.
- Tonutti E., Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity // *Autoimmun. Rev*. 2014. Vol. 13, N 4–5. P. 472–476.
- Мдкi M. Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2014. Vol. 59. P. 15–17.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену // *Вопр. дет. диетологии*. 2015. Т. 13, № 1. С. 37–41.
- Бельмер С.В. Современные принципы диетотерапии целиакии // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр*. 2012. Т. 57, № 6. С. 97–100.
- Бавыкина И.А., Звягин А.А. Нутритивный статус детей при длительной безглютеновой диете // *Вопр. практ. педиатрии*. 2015. Т. 10, № 2. С. 20–25.
- Guevara Pacheco G., Chóvez Cortés E., Castillo-Durón C. Micronutrient deficiencies and celiac disease in pediatrics // *Arch. Argent. Pediatr*. 2014. Vol. 112, N 5. P. 457–463.
- Usta M., Urganci N. Does gluten-free diet protect children with celiac disease from low bone density? // *Iran J. Pediatr*. 2014. Vol. 24, N 4. P. 1–6.
- Бавыкина И.А., Звягин А.А., Гусев К.Ю., Жаркова И.М., Мирошниченко Л.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей с непереносимостью глютена при использовании продуктов из амаранта // *Вопр. практ. педиатрии*. 2016. Т. 11, № 1. С. 32–38.
- Wierdsma N.J., van Bokhorst-de van der Schueren M.A. et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 10. P. 3975–3992.
- Caruso R, Pallone F. et al. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease // *Ann. Med*. 2013. Vol. 45, N 8. P. 522–531.
- Theethira T.G., Dennis M., Leffler D.A. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 8, N 2. P. 123–129.
- Oxentenko A.S., Murray J.A. Celiac disease: ten things that every gastroenterologist should know // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014. Vol. 13, N 8. P. 1396–1404.

22. Жаркова И.М., Мирошниченко Л.А., Звягин А.А., Бавыкина И.А. Амарантовая мука: характеристика, сравнительный анализ, возможности применения // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 1. С. 67–73.
23. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Жаркова И.М., Мирошниченко Л.А. Потенциальные возможности амарантовой муки как безглютенового продукта // *Вопр. дет. диетологии*. 2015. Т. 13, № 2. С. 46–51.
24. Ballabio C., Uberti F., Di Lorenzo C., Brandolini A. et al. Biochemical and immunochemical characterization of different varieties of amaranth (*Amaranthus L. ssp.*) as a safe ingredient for gluten-free products // *J. Agric. Food Chem.* 2011. Vol. 59, N 24. P. 12 969–12 974.
25. Caselato-Sousa V.M., Amaya-Farf6n J. State of Knowledge on Amaranth Grain: A Comprehensive Review // *Food Sci.* 2012. Vol. 77, N 4. P. 93–104.
26. Saturni L., Ferretti G., Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality // *Nutrients*. 2010. Vol. 2. P. 16–34.
27. Alvarez-Jubete L., Arendt E.K., Gallagher E. Nutritive value and chemical composition of pseudocereals as gluten-free ingredients // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009. Vol. 60, N 4. P. 240–257.
28. URL: <http://who.int/childgrowth/standards/ru/>
29. URL: http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
30. Бушueva Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Кузенкова Л.М. и др. Оценка физического развития у детей с классической фенилкетонурией // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 2. С. 34–43.

References

1. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
2. Kondrat'eva E.I., Yankina G.N. The HLA – markers of celiac disease and their influence on the disease. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2011; 9 (2): 73–4. (in Russian)
3. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005; 128: 47–51.
4. Szaflarska-Poplawska A., Karczewska K., Zabka A., et al. Occurrence of celiac disease in Poland – multicenter study [Polish]. *Ped Wzspolcz Gastroenterol Hepatol Zyw Dz.* 2009; 11: 111–6.
5. Barada K., et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (12): 1449–57.
6. Tatar G., et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 1479–84.
7. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; 42: 587–95.
8. Subbotina O.A., Geppe N.A., Primak E.A., Orekhova V.P. Allergic reactions to cereals in children with atopy. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; (4): 34–8. (in Russian)
9. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – a new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr.* 2014; 34 (2): 189–94.
10. Tonutti E., Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (4–5): 472–6.
11. Мдкі М. Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 15–7.
12. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Practical aspects of differential diagnosis of celiac disease and intolerance to gluten. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2015. Vol. 13 (1): 37–41. (in Russian)
13. Bel'mer S.V. Modern principles of diet therapy of celiac disease. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2012; 57 (6): 97–100. (in Russian)
14. Bavykina I.A., Zvyagin A.A. the Nutritional status of children with long-term gluten-free diet. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Problems of Practical Pediatrics]*. 2015; 10 (2): 20–5. (in Russian)
15. Pacheco Guevara G., Ch6vez Cort6s E., Castillo-Dur6n C. Micronutrient deficiencies and celiac disease in pediatrics. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112 (5): 457–63.
16. Usta M., Urganci N. Does gluten-free diet protect children with celiac disease from low bone density? *Iran J Pediatr.* 2014; 24 (4): 1–6.
17. Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Gusev K.Yu., Zharkova I.M., et al. State of mineral bone density in children with gluten intolerance when you use products from amaranth. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Problems of Practical Pediatrics]*. 2016; 11 (1): 32–8. (in Russian)
18. Wierdsma N.J., van Bokhorst-de van der Schueren M.A., et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013; 5 (10): 3975–92.
19. Caruso R, Pallone F., et al. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann Med.* 2013; 45 (8): 522–31.
20. Theethira T.G., Dennis M., Leffler D.A. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 8 (2): 123–9.
21. Oxentenko A.S., Murray J.A. Celiac disease: ten things that every gastroenterologist should know. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 13 (8): 1396–404.
22. Zharkova I.M., Miroshnichenko L.A., Zvyagin A.A., Bavykin, I.A. Amaranth flour: characteristics, comparative analysis, application possibilities. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; 83 (1): 67–73. (in Russian)
23. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Zharkova I.M., Miroshnichenko L.A. Potential of amaranth flour as a gluten free product. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2015; 13 (2): 46–51. (in Russian)
24. Ballabio C., Uberti F., Di Lorenzo C., Brandolini A., et al. Biochemical and immunochemical characterization of different varieties of amaranth (*Amaranthus L. ssp.*) as a safe ingredient for gluten-free products. *J Agric Food Chem.* 2011; 59 (24): 12 969–74.
25. Caselato-Sousa V.M., Amaya-Farf6n J. State of Knowledge on Amaranth Grain: A Comprehensive Review. *Food Sci.* 2012; 77 (4): 93–104.
26. Saturni L., Ferretti G., Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients*. 2010; 2: 16–34.
27. Alvarez-Jubete L., Arendt E.K., Gallagher E. Nutritive value and chemical composition of pseudocereals as gluten-free ingredients. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60 (4): 240–57.
28. URL: <http://who.int/childgrowth/standards/ru/>
29. URL: http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html
30. Bushueva T.V., Borovik T.E., Ladodo K.S., Kuzenkova L.M., et al. Evaluation of physical development in children with classical phenylketonuria. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; 84 (2): 34–43. (in Russian)

Для корреспонденции

Гаврилова Наталья Борисовна – заслуженный работник высшей школы РФ, доктор технических наук, профессор кафедры продуктов питания и пищевой биотехнологии ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»

Адрес: 644008, г. Омск, Институтская пл., д. 2

Телефон: (3812) 66-85-78

E-mail: gavrilov49@mail.ru

Гаврилова Н.Б.¹, Щетинин М.П.², Молибога Е.А.¹

Современное состояние и перспективы развития производства специализированных продуктов для питания спортсменов

Modern state and prospects of the development of production of specialized foodstuffs for athletes

Gavrilova N.B.¹, Shchetinin M.P.², Moliboga E.A.¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»

² ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.П. Ползунова», Барнаул

¹ Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin

² Polzunov Altai State Technical University, Barnaul

Питание является важным элементом подготовки спортсменов – как профессионалов, так и любителей. Спортивные нагрузки сопровождаются большим расходом энергии, гипоксией, значительным нервно-психологическим напряжением, что обуславливает повышенную потребность организма в энергии и отдельных пищевых веществах. Обеспечить потребности спортсменов за счет обычного рациона практически невозможно, поэтому во время тренировочного цикла используют специально разработанные системы питания. Современная методология питания спортсменов предусматривает использование специальных пищевых рационов, включающих не только обычные, но и обогащенные продукты и биологически активные добавки к пище, позволяющие компенсировать относительный дефицит каких-либо необходимых организму субстратов и биологически активных веществ. Исследования свидетельствуют о том, что в последнее время в России существует тенденция к увеличению числа лиц, занимающихся физической культурой и спортом, для питания которых необходимы специализированные пищевые продукты. И хотя в настоящее время пищевые продукты и напитки, предназначенные для спортсменов разных специализаций, широко представлены на российском рынке, к сожалению, в основном они импортного производства; доля отечественных специализированных пищевых продуктов и напитков относительно невелика. В последнее десятилетие отечественными учеными разработан большой спектр специализированных продуктов для питания спортсменов, новизна технологии которых защищена патентами.

Для цитирования: Гаврилова Н.Б., Щетинин М.П., Молибога Е.А. Современное состояние и перспективы развития производства специализированных продуктов для питания спортсменов // *Вопр. питания*. 2017. Т. 86. № 2. С. 100–106.

Статья поступила в редакцию 16.09.2016. **Принята в печать** 27.02.2017.

For citation: Gavrilova N.B., Shchetinin M.P., Moliboga E.A. Modern state and prospects of the development of production of specialized foodstuffs for athletes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 100–6. (in Russian)

Received 16.09.2016. **Accepted for publication** 27.02.2017.

ми, что создает перспективу развития индустрии производства российских продуктов гарантированного качества для достижения высоких результатов в профессиональном и любительском спорте.

Ключевые слова: специализированные пищевые продукты, питание спортсменов, обогащенные продукты, биологически активные добавки, молочные компоненты

Nutrition is a very important element in the training of athletes – both professionals and amateurs. Sports exercises accompanied by significant energy expenditure, hypoxia, large neuro-psychological stress that caused the body's increased need for energy and certain nutrients. It is almost impossible to provide athletes' needs through the regular diet, so during the training cycle they used specifically developed nutrition systems. Modern methodology of athletes' nutrition makes provisions of using special diet, including not only conventional, but also fortified foods and dietary supplements, to compensate the comparative deficiency of any essential body's substratum and biologically active substances. Analytical researches indicate that lately generally in Russia, there is a tendency of increasing the number of people engaged in physical culture and sports, who needs specialized foodstuffs. Nowadays food and beverages intended for athletes of different specializations, widely represented in the Russian market, are mainly imported; the percentage of domestic specialized foodstuffs and beverages is small. In the last decade, native scientists developed a wide range of specialized foodstuffs for sportsmen's nutrition, that creates the prospect of the development of production of Russian foodstuffs with assured quality in order to achieve the best results in professional and amateur sports.

Keywords: specialized foodstuffs, athletes' nutrition, fortified foods, dietary supplements, biologically active substances, dairy ingredients

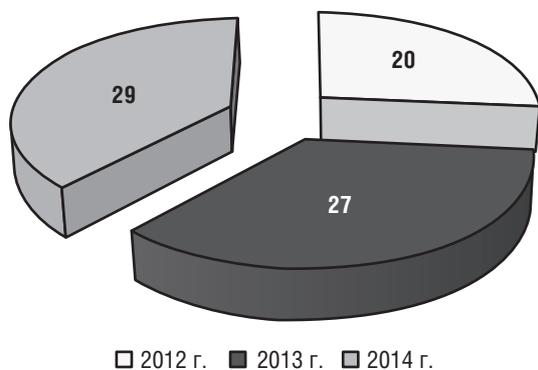
Питание является очень важным элементом подготовки спортсменов – как профессионалов, так и любителей. Спортивные нагрузки сопровождаются большим расходом энергии, гипоксией, значительным нервно-психологическим напряжением, что обуславливает повышенную потребность организма в энергии и отдельных пищевых веществах. Энергозатраты спортсменов зависят не только от вида спорта, но и от объема выполняемых нагрузок, а также от массы тела и тренированности. В среднем энергетические затраты занимающихся акробатикой, гимнастикой, барьерным бегом, прыжками в воду, фигурным катанием составляют: у мужчин – 14 654–18 841 кДж, у женщин – 12 560–16 747 кДж в сутки. Энергозатраты занимающихся спортом с большим объемом движений и интенсивной физической нагрузкой (бегом, боксом, горнолыжным спортом, многоборьем, борьбой, спортивными играми, плаванием) достигают: у мужчин – 18 841–23 237 кДж, у женщин – 16 747–20 934 кДж в сутки. Еще более высокие энергетические затраты у занимающихся видами спорта, связанными с длительными физическими нагрузками (альпинизм, бег до 10 000 м, биатлон, велогонки, академическая гребля, конькобежный спорт, лыжи, марафон, спортивная ходьба): у мужчин – 23 237–27 213 кДж. В период соревнований и напряженного тренировочного режима средние величины энергозатрат составляют до 33 494 кДж в сутки [1].

А.А. Покровский сформулировал 9 принципов построения питания спортсменов, которые и в настоящее время являются актуальными. Полноценное пита-

ние создает условия для оптимального физического и умственного развития, поддерживает высокую работоспособность, повышает способность организма противостоять воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Одним из важнейших в перечне мероприятий по совершенствованию организации и повышению эффективности тренировочного процесса у спортсменов является сбалансированное и адекватное питание, обеспечивающее оптимальную физическую работоспособность для достижения необходимых результатов в спортивных соревнованиях. Один из путей оптимизации питания спортсменов – коррекция рационов с использованием специализированных пищевых продуктов и (или) биологически активных добавок к пище (БАД). Специализированные пищевые продукты для питания спортсменов (СППС) представляют собой отдельную группу пищевых продуктов с заданной пищевой и энергетической ценностью, которые в идеале должны учитывать вид спорта (включая фазы спортивной деятельности) и индивидуальные особенности спортсмена либо быть представлены в таком ассортименте, который позволяет рассчитать оптимальное сочетание пищевых веществ, удовлетворяющее двум первым требованиям [2–4].

Следует отметить, что в последнее время в России существует тенденция к увеличению числа людей, занимающихся спортом, что подтверждают данные Росстата (см. рисунок) [5].

Законодательной основой развития физической культуры и спорта является Федеральный закон от 4.12.2007 № 329-ФЗ «О физической культуре и спорте в Россий-



Количество лиц, систематически занимающихся физической культурой и спортом, за 2012–2014 гг. в процентах от общей численности населения

ской Федерации», новым этапом совершенствования нормативной базы стало принятие Указа Президента РФ от 24.03.2014 № 172 «О Всероссийском физкультурно-спортивном комплексе «Готов к труду и обороне» (ГТО).

В соответствии со Стратегией развития физической культуры и спорта в Российской Федерации на период до 2020 г. прогнозируется достижение численности населения, занимающегося физической культурой и спортом, до 40%. А значит, следует ожидать резкого повышения спроса на спортивное питание, в том числе на протеиновые коктейли. В настоящий момент основная доля этих товаров (>80%) ввозится из-за границы. Но масштабные задачи, поставленные программой импортозамещения, открывают для отечественных производителей широкие перспективы [6].

Анализу состояния нутрициологической поддержки спортсменов различных возрастов, спортивных специализаций, квалификаций уделяется систематическое внимание [7–9]. В научной литературе приводятся различные классификации специализированных продуктов для питания спортсменов. Чаще всего их группируют по химическому составу или целевому назначению.

В соответствии с рекомендациями Научного комитета по питанию Европейской комиссии (Scientific Committee on Food of European Commission) все продукты для питания спортсменов условно разделены на 4 категории:

- категория А – богатые углеводами энергетические пищевые продукты;
- категория В – углеводно-электролитные растворы;
- категория С – белки и белковые компоненты;
- категория D – биологически активные добавки к пище (эссенциальные нутриенты, прочие компоненты пищи).

В настоящее время на рынке присутствует большое количество разнообразных специализированных продуктов (преимущественно импортных) для питания спортсменов различной направленности: белковые, высокоуглеводные, белково-углеводные, углеводно-минеральные, обогащенные витаминами и минеральными веществами, а также БАД, являющиеся дополнительным источником макро- и микронутриентов.

Более 75% всех присутствующих на отечественном рынке специализированных продуктов для питания спортсменов выпускаются в виде сухих смесей для приготовления напитков и коктейлей. Из них 41% – это продукты на белковой и белково-углеводной основе, 59% – углеводные и углеводно-белковые [10]. В целом спектр продуктов, особенно импортных, достаточно широк, а их состав разнообразен, что дает возможность выбора для включения в рацион спортсменов различных специализаций. В импортных продуктах прослеживаются постоянное расширение ингредиентного состава белковой и углеводной основы и появление большого количества новых соединений, в том числе промежуточных продуктов обмена энергетических циклов. Продукты отечественного производства составили около 17% от всех заявленных; их состав не отличается оригинальностью. При этом практически все компоненты, входящие в состав отечественных продуктов, импортного производства [11].

Для решения проблемы оптимального сбалансированного питания спортсменов необходимо разработать и внедрить в производство отечественные специализированные пищевые продукты заданного состава (высокобелковые, высокоуглеводные, углеводно-минеральные и др.), которые должны способствовать повышению работоспособности, выносливости, быстрейшему восстановлению организма спортсмена после физической нагрузки и, в конечном итоге, улучшению спортивных достижений [12].

В ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» дано определение. Пищевая продукция для питания спортсменов – это специализированная пищевая продукция заданного химического состава, повышенной пищевой ценности и (или) направленной эффективности, состоящая из комплекса продуктов или представленная их отдельными видами, которая оказывает специфическое влияние на повышение адаптивных возможностей человека к физическим и нервно-эмоциональным нагрузкам [13].

В соответствии с вышеизложенным учеными и специалистами нашей страны разрабатываются инновационные технологии молочных и молочносодержащих продуктов, содержащих функциональные ингредиенты, для питания спортсменов, ориентируясь при этом на решение вопросов программы импортозамещения. Преимущественное большинство – это БАДы, в составе которых используют те или иные компоненты молока. Прежде всего это различные формы молочного белка: во-первых, это концентрат основного молочного белка – казеина, во-вторых, концентрат сывороточных белков, в-третьих, изолят альбумина и глобулина и, наконец, гидролизаты этих белков.

Среди 4 категорий пищевых продуктов для спортивного питания следует выделить категорию А. Это богатые углеводами энергетические пищевые продукты. Содержание углеводов в таких продуктах может достигать 95%. Углеводный компонент представлен сахарозой,

глюкозой, фруктозой, мальтодекстрином, модифицированным крахмалом, сухофруктами в порошкообразной форме, гидролизатами зерновых крахмалов и т.д. Различные соотношения моно-, олиго- и полисахаридов в этих продуктах обеспечивают долгое время организм спортсмена энергией. Решающее значение здесь имеет гликемический индекс, от которого зависят рекомендации по применению: до нагрузки, после физических упражнений и т.д. К категории А относят углеводно-белковые продукты (гейнеры), которые выпускают в основном в виде порошка и применяют в качестве коктейлей. Содержание углеводов в таких смесях – 50–80%, белка – 15–35%. Источником протеина являются концентраты белков молока и молочной сыворотки или изоляты и гидролизаты этих белков, а также концентраты и изоляты соевых белков [14, 15].

Совместный прием протеина и углеводов, лежащих в основе формирования состава гейнеров, ускоряет синтез белка в мышцах в 2 раза больше, чем прием чистого белка. Именно поэтому гейнеры подходят для набора массы тела лучше, чем другие продукты интенсивного спортивного питания. Углеводы пищи представлены полисахаридами и в меньшей степени моно-, ди- и олигосахаридами. При отборе углеводов, которые предполагается включить в состав разрабатываемого гейнера, большое значение имеет их гликемический индекс.

Гейнеры производятся с различным процентным соотношением их главных макронутриентов – белков и углеводов, которое может колебаться от 1:4 до 1:1. В среднем на 1 порцию гейнера приходится 400–800 ккал, 20–60 г белка и 50–80 г углеводов [16, 17].

Другим видом эффективных продуктов являются пищевые спортивные гели, используемые для фитнеса и спорта, которые отличает не только ценный компонентный состав, но и простота употребления, так как они выпускаются герметически упакованными в небольшие пластиковые пакеты [10].

Для восстановления потерь воды организмом спортсмена во время тренировок и соревнований производятся специализированные напитки для фитнеса и спорта. Основу рецептур многих спортивных напитков традиционно составляли углеводно-хлоридно-натриевые композиции. Однако в настоящее время пришло отчетливое понимание того, что спортивные напитки, помимо восстановления водного баланса спортсменов, предоставляют, вместе с тем, хорошую возможность для усиления физиологического воздействия на их организм. Этого можно достичь путем обогащения рецептуры напитков, как правило, биологически активными компонентами, конечная цель использования которых – повышение функциональных возможностей организма человека, улучшение его спортивных показателей и сохранение здоровья при занятиях спортом высших достижений. Первыми эту нишу стали занимать адаптогены – компоненты, содержащиеся в экстрактах некоторых растений. В этом качестве используют эхинацею, гинкго билоба, сибирский женьшень, имбирь, зверобой и др. [17, 18]. В последние годы достигнуты

определенные успехи в разработке отечественных продуктов для питания спортсменов. Так, в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» разработаны новые продукты для питания спортсменов:

- зерновой батончик, обогащенный витаминами, минералами, аминокислотами, с использованием зерновых хлопьев, ядер арахиса, миндаля, подсолнечника и др.;
- сывороточный напиток для спортивного питания с добавлением полисолодового экстракта, сукралозы, яблочного пектина и др.;
- специализированные белково-углеводные продукты сублимационной сушки для спортивного питания, в составе которых экстракты из пектинсодержащего сырья, флавоноиды и аскорбиновая кислота [19].

Для получения комбинированных экстрактов использовали жом плодовоовощного и лекарственного пряно-ароматического сырья. Применение в процессе гидролиза-экстрагирования различных реагентов и их смесей – пищевых кислот, молочной сыворотки, суспензии (полученной после прессования влажного шрота пектинсодержащего сырья) – обеспечивает наиболее эффективный гидролиз протопектина и обогащает конечный продукт биологически ценными веществами.

Содержание в составе экстрактов животного белка обусловлено использованием молочной сыворотки в качестве гидролизующего агента. Содержание в экстрактах высоко- и низкоэтерифицированных пектинов характеризует его геле- и комплексообразующие свойства. Высокая антиоксидантная активность обусловлена содержанием полифенольных соединений, обладающих Р-витаминной активностью. Для получения углеводно-белковых смесей в качестве белкового компонента использовали концентрат сывороточных белков с содержанием сухих веществ 95%, жира – <1%, белка – 81%, лактозы – 12%, золы – 2,5%, с оптимальным набором необходимых аминокислот, соотношение которых соответствует потребностям организма спортсменов и эталонному белку ФАО/ВОЗ.

В ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет низкотемпературных и пищевых технологий» разработана технология углеводно-белкового сквашенного напитка для спортивного питания, с учетом медико-биологических требований обоснован компонентный состав, разработаны рецептура и технология напитка, вырабатываемого с использованием обезжиренного молока, мальтодекстрина, соевого масла, витаминного премикса, фруктово-ягодных наполнителей (или без их добавления), обогащенного пробиотическими культурами бифидобактерий и предназначенного для питания лиц, подверженных физическим нагрузкам [20–22].

Специалистами НИИ детского питания разработан продукт для спортивного питания школьников, представляющий собой белково-углеводную смесь с низким содержанием жира. Потребность юных спортсменов в белке несколько выше (1,5–2,0 г на 1 кг массы тела),

чем их сверстников, не занимающихся спортом, особенно в период тренировок, связанных с развитием скоростно-силовых качеств, и необходимостью увеличения мышечной массы, а также при выполнении напряженных физических нагрузок. В состав продукта молочного стерилизованного «Спортивный» входят концентрат и гидролизат белка сыворотки молока, цельный молочный белок в составе молока сухого обезжиренного, мальтодекстрин, различные фруктово-ягодные сиропы, растительные масла, минеральные вещества (железо, цинк, натрий, медь, марганец), витамины (А, D, К, С, РР, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂). Изобретение позволяет повысить пищевую и биологическую ценность продукта, улучшить его качество и органолептические свойства [23].

Предложена технология нового специализированного белкового продукта для питания спортсменов, новизна которой защищена патентом РФ № 2463800. Продукт относится к специализированным белковым продуктам, которые могут быть использованы в качестве дополнительного питания спортсменов, а также людей, ведущих активный образ жизни. Специализированный белковый продукт содержит концентрат сывороточного белка, аминокислоты L-аргинин и L-глутамин, растительные пищевые волокна – фруктоолигосахариды и гуммиарабик, витаминный и минеральный премиксы, вкусовые и ароматические добавки при определенном соотношении. Полученный продукт имеет повышенную биологическую ценность, он позволяет значительно активизировать набор мышечной массы и процесс восстановления после физической нагрузки, сократить сроки адаптации (как к физической нагрузке, так и к изменяющимся условиям среды), поддержать иммунитет и уменьшить жировую массу тела, увеличить взрывную силу мышц и выносливость, повысить психическую устойчивость и работоспособность спортсменов [24].

В ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет» разработан ряд продуктов на молочной основе для питания спортсменов различных возрастных групп:

- композиция для получения молочно-белкового биококтейля [25] включает молоко обезжиренное, стабилизатор, сывороточные белки, поливитаминный комплекс, фруктовый или ягодный сироп, в качестве стабилизатора используют смесь природных биополимеров, в которую иммобилизованы пробиотические культуры микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacterium casei* или *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacterium acidophilum*, что позволяет получить полноценный продукт, обладающий высокой пищевой, биологической ценностью, пробиотической активностью и улучшенными органолептическими показателями;

– кисломолочный продукт для спортивного питания, научная новизна которого защищена патентом РФ № 2366194 «Способ производства йогурта». Способ производства предусматривает нормализацию молока, бифидофигурование, внесение в нормализованное молоко одновременно гидроколлоидов – комплексной стабилизирующей системы – и подслащивающего компонента, гомогенизацию смеси, пастеризацию с температурой 94–98 °С с выдержкой 2–10 мин, охлаждение до температуры 32–43 °С, внесение закваски – комбинации культур прямого внесения. Затем проводят сквашивание до pH 4,00–4,55, после охлаждения – внесение фруктового наполнителя, после чего проводят термизацию смеси (55–62 °С, 10–30 с), после охлаждения (до 18–22 °С) вносят креатин и фасуют. Продукт обладает эргогенными свойствами и повышенным сроком годности [26];

– биопродукт для спортивного питания (СТО 23818594-007-2013) [27], в котором подобраны компоненты, корригирующие белково-углеводный состав продукта: гидролизат сывороточных белков (СТО 23818594-006-2013), фруктоза, мальтодекстрин и витаминно-минеральный комплекс;

– специализированный пищевой продукт «Спортивный», который содержит изолят сывороточных белков, пантогематоген, мальтодекстрин, мед пчелиный и др. Для продления срока годности кисломолочного продукта его высушивают на сублимационной сушилке, расфасовывают в герметично упакованные пакеты по 250 и 500 г. При восстановлении рекомендуется взбить и употреблять как белково-углеводный кисломолочный продукт [28].

Учеными ФГБОУ ВО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности» разработаны новые продукты спортивного питания, технология которых апробирована на ведущих молочных предприятиях Кемерово. Определены химический состав и свойства сухой молочной сыворотки, а также основные биологически активные вещества, определяющие функциональную направленность разработанных БАД в виде таблетированных форм на основе молочной сыворотки. Показана эффективность разработанных БАД в клинических испытаниях путем включения в рацион высококвалифицированных пловцов и спортсменов лыжного ориентирования [29, 30].

Таким образом, результаты аналитической и экспериментальной работы свидетельствуют о том, что для достижения лучших результатов в профессиональном и любительском спорте необходимо и целесообразно динамично развивать индустрию производства российских специализированных пищевых продуктов гарантированного качества для питания спортсменов.

Сведения об авторах

Гаврилова Наталья Борисовна – заслуженный работник высшей школы РФ, доктор технических наук, профессор кафедры продуктов питания и пищевой биотехнологии ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»
E-mail: gavrilov49@mail.ru

Щетинин Михаил Павлович – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.П. Ползунова» (Барнаул)

E-mail: lifedea@mail.ru

Молибога Елена Александровна – кандидат технических наук, доцент кафедры продуктов питания и пищевой биотехнологии ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»

E-mail: mea130980@mail.ru

Литература

1. Пилат Т.Л., Иванов А.А. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение). М. : Авваллон, 2002. 710 с.
2. Азизбекян Г.А., Лешик Я.Д., Поздняков А.Л. и др. Основания к использованию спортсменами специализированных продуктов питания // *Вопр. питания*. 2008. Т. 77. № 6. С. 58–61.
3. Азизбекян Г.А., Никитюк Д.Б., Поздняков А.Л. и др. Теоретические предпосылки к разработке индивидуального питания спортсменов // *Вопр. питания*. 2009. Т. 78. № 2. С. 73–76.
4. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Поздняков А.Л. Оптимизация питания спортсменов: реалии и перспективы // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79. № 3. С. 78–82.
5. Ипполитова Т.Д., Букова А.А. Развитие и перспективы рынка спортивного питания в России [Электронный ресурс]. URL: <http://sibac.info/20066> (дата обращения: 15.11.2015).
6. Гордеев А.В. и др. Продовольственная независимость России : в 2 т. Т. 1 / под общей ред. А.В. Гордеева. М. : Технология ЦД, 2016. 560 с.
7. Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность витаминами-антиоксидантами спортсменов, занимающихся зимними видами спорта // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82. № 6. С. 49–57.
8. Коростелева М.М., Никитюк Д.Б., Волкова Л.Ю. Особенности организации питания юных спортсменов // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82. № 6. С. 41–48.
9. Рахманов Р.С., Кузнецова Л.В., Блинова Т.В. и др. Витаминно-минеральный статус спортсменов-гребцов в период тренировочно-соревновательного цикла // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82. № 4. С. 76–81.
10. Воробьева В.М., Шатнюк Л.Н., Воробьева И.С. и др. Классификация и характеристика специализированных продуктов для питания спортсменов // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79. № 6. С. 64–68.
11. Зилова И.С., Никитюк Д.Б. Анализ специализированных пищевых продуктов, предназначенных для питания спортсменов (исследования 2007–2010 гг.) // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80. № 2. С. 71–75.
12. Воробьева В.М., Шатнюк Л.Н., Воробьева И.С. и др. Роль факторов питания при интенсивных физических нагрузках спортсменов // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80. № 1. С. 70–77.
13. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» ТР ТС 027/2012 с приложениями. Принят 15.06.2012 № 34.
14. Новокшанова А.Л., Ожиганова Е.В. Продукты спортивного питания // *Молоч. пром-сть*. 2012. № 6. С. 82–83.
15. Пшендин А.И. Рациональное питание спортсменов. Для любителей и профессионалов. СПб. : Олимп-СПб., 2003. 160 с.
16. Бастриков И.А. Медико-биологические аспекты создания и применения специализированных белково-углеводных продуктов питания для спортсменов // *Вопр. питания*. 2009. Т. 78. № 6. С. 78–82.
17. Штерман С.В., Качак В.В., Штерман В.С. Научные основы формирования состава и потребительских характеристик гейнеров в качестве продуктов интенсивного спортивного питания // *Пищевая пром-сть*. 2012. № 6. С. 55–58.
18. Аткинс Р. Биодобавки: природная альтернатива лекарствам / пер. с англ. Г.И. Левитана. Минск : Попурри, 2011. 800 с.
19. Семенов Г.В., Касьянов Г.И. Сушка термолабильных продуктов в вакууме технология XXI века // *Пищевая технология*. 2001. № 4. С. 5–13.
20. Петров Д.А., Забодалова Л.А. Кисломолочный напиток с мальтодекстрином // *Молоч. пром-сть*. 2008. № 10. С. 80.
21. Петров Д.А., Забодалова Л.А. К вопросу разработки функционального продукта для спортивного питания // *Межвузовский сб. науч. тр. СПб. : СПбГУНИПТ*, 2006. С. 102–104.
22. Петров Д.А. Разработка состава и технологии углеводно-белкового сквашенного напитка для спортивного питания: автореф. дис. ... канд. техн. наук. СПб., 2009. 16 с.
23. Симоненко С.В., Хованова И.В., Лесь Г.М. и др. Пат. 2440003 РФ, МПК А23С9/20. Молочный стерилизованный продукт «Спортивный». Заявитель и патентообладатель ГНУ НИИ детского питания (НИИДП Россельхозакадемии). № 2010142449/10 ; заявл. 19.10.2010 ; опубл. 20.01.2010. Бюл. № 11.
24. Токаев Э.С., Бастриков И.А. Специализированные белково-углеводные продукты питания для спортсменов // *Пищевая пром-сть*. 2009. № 10. С. 70–71.
25. Гаврилова Н.Б., Чернопольская Н.Л., Трофимов И.Е. Пат. 2538151 РФ, МПК А23С 9/13 (2006.01). Композиция для получения молочно-белкового биокоттеджа. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». № 2013111568/10 ; заявл. 14.03.2013 ; опубл. 10.01.2015, Бюл. № 1.
26. Игнатъев М.А., Гаврилова Н.Б., Мирончиков Д.В. Пат. 2366194 РФ. Способ производства йогурта (с применением ультрафильтрации). Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Омский гос. аграр. ун-т». № 2007133068/13 ; заявл. 10.03.2009; опубл. 10.09.2009, Бюл. № 25.
27. Петрова Е.И., Гаврилова Н.Б. Пат. 2517617 РФ Молочно-белковый продукт. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Омский гос. аграрный ун-т им. П.А. Столыпина». № 2012143255/10 ; заявл. 19.10.12 ; опубл. 27.05.14, Бюл. № 15.
28. Гаврилова Н.Б., Молибога Е.А., Трофимов И.Е. Разработка биотехнологии биопродукта для специализированного питания // *Пищевая пром-сть*. 2015. № 7. С. 46–49.
29. Вековцев А.А., Позняковский Д.В., Австриевских А.Н. Разработка, оценка качества и эффективности биологически активных добавок для спортивного питания // *Известия вузов. Пищевая технология*. 2007. № 2. С. 107.
30. Вековцев А.А., Австриевских А.Н., Позняковский Д.В. Пат. 2352147 РФ. МПК А23Л1/30; А23Л1/302; А23Л1/304. Биологически активная добавка (варианты). Заявитель и патентообладатель ООО «АртЛайф». № 2007121946/13; заявл. 14.06.2007; опубл. 20.04.2009.

References

1. Pilat T.L., Ivanov A.A. Biologically active food additives (theory, production, application). Moscow: Avvallon; 2002: 710 p. (in Russian)
2. Azizbekyan G.A. Leschik Ya.D., Pozdniakov A.L., et al. Grounds for the use of specialized food products by athletes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2008; 77 (6): 58–61. (in Russian)

3. Azizbekyan G.A., Nikityuk D.B., Pozdniakov A.P., et al. Theoretical prerequisites for the development of individual nutrition athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2009; 78 (2): 73–6. (in Russian)
4. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Pozdnyakov A.L. Optimization of nutrition of athletes: realities and prospects. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2010; 79 (3): 78–82. (in Russian)
5. Ippolitova T.D., Bukova A.A. Development and prospects of the market of sports nutrition in Russia [Electronic resource]. URL: <http://sibac.info/20066> (date of circulation: 15.11.2015). (in Russian)
6. Gordeev A.B., et al. Food independence of Russia: in two volumes. Vol. 1. General ed. A.V. Gordeev. Moscow: Technology CD; 2016: 560 p. (in Russian)
7. Beketova N.A. Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G. Etc. The supply of antioxidant vitamins to athletes engaged in winter sports. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; 82 (6): 49–57. (in Russian)
8. Korosteleva M.M., Nikityuk D.B., Volkova L.Yu. Features of the organization of nutrition of young athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; 82 (6): 41–8. (in Russian)
9. Rakhmanov R.S., Kuznetsova L.V., Blinova T.V., et al. Vitamin-mineral status of rowing athletes during the period of the training and competition cycle. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; 82 (4): 76–81. (in Russian)
10. Vorobyova V.M., Shatnyuk L.N., Vorobyova I.S., et al. Classification and characteristics of specialized products for nutrition of athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2010; 79 (6): 64–8. (in Russian)
11. Zilova I.S., Nikityuk D.B. Analysis of specialized food products intended for nutrition of athletes (research 2007–2010). *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (2): 71–5. (in Russian)
12. Vorobyeva V.M., Shatnyuk L.N., Vorobyeva I.S., et al. The role of nutritional factors in the case of intense physical exertion of athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (1): 70–7. (in Russian)
13. Technical regulations of the Customs Union “On the safety of certain types of specialized food products, including dietary curative and dietary preventive nutrition” TR TS 027/2012 with attachments. Adopted on June 15, 2012, No. 34. (in Russian)
14. Novokshanova A.L., Ozhiganova E.V. Products of sports nutrition. *Molochnaya promyshlennost'* [Dairy Industry]. 2012; 81 (6): 82–3. (in Russian)
15. Pshendin A.I. Rational nutrition of athletes. For amateurs and professionals. St. Petersburg: Olimp-SPb. 2003: 160 p. (in Russian)
16. Bastrov I.A. Medico-biological aspects of the creation and application of specialized protein-carbohydrate food products for athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2009; 78 (6): 78–82. (in Russian)
17. Shterman S.V., Kachak V.V., Shterman B.C. Scientific foundations of the formation of the composition and consumer characteristics of the geyners as products of intensive sports nutrition. *Pishevaya promyshlennost'* [Food Industry]. 2012; (6): 55–8. (in Russian)
18. Atkins R. Bioadditives: a natural alternative to medicines. Translation from English G.I. Levitan. Minsk: Poppuri Publishing House, 2011: 800 p. (in Russian)
19. Semenov G.V., Kasyanov G.I. Drying thermolabile products in vacuum XXI century technology. *Pishevaya tekhnologiya* [Food Technology]. 2001; (4): 5–13. (in Russian)
20. Petrov D.A., Zabadalova L.A. An acid-milk beverage with malto-dextrin. *Molochnaya promyshlennost'* [Dairy Industry]. 2008; (10): 80. (in Russian)
21. Petrov D.A., Zabadalova L.A. On the development of a functional product for sports nutrition. *Mezhvuzovskiy sbornik nauchnykh trudov* [Intercollegiate Collection of Scientific Works]. St. Petersburg: SPbGUNIPT, 2006: 102–4. (in Russian)
22. Petrov D.A. Development of composition and technology of carbohydrate-protein fermented drink for sports nutrition: Autoabstract of Diss. St. Petersburg, 2009: 16 p. (in Russian)
23. Simonenko S.V., Khovanova I.V., Les G.M., et al. Pat. 2440003 of the Russian Federation, IPC A23C9/20. Milk sterilized product “Sports”. Applicant and patent holder of the State Research Institute of Children’s Nutrition (NIIDP Rosselkhozakademii). No. 2010142449/10; Claimed. 19.10.2010; Publ. 01.20.2010. Bul. No. 11. (in Russian)
24. Tokaev E.S., Bastrov I.A. Specialized protein-carbohydrate food for athletes. *Pishevaya promyshlennost'* [Food Industry]. 2009; (10): 70–1. (in Russian)
25. Gavrilova N.B., Chernopolskaya N.L., Trofimov I.E. Pat. 2538151 Russian Federation. IPC A23C 9/13 (2006.01). Composition for milk-protein bio-cocktail. Applicant and patent holder of Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. No. 2013111568/10; Claimed. 03.14.2013; Publ. 01.10.2015, Byul. No. 1. (in Russian)
26. Ignatiev M.A., Gavrilova N.B., Mironchikov D.V. Pat. 2366194 Russian Federation. Method of yogurt production (with the use of ultra-filtration). Applicant and patent holder of the Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin. No. 2007133068/13; Claimed. 10.03.2009; Publ. 10.09.2009, Bul. No. 25. (in Russian)
27. Petrova E.I., Gavrilova N.B. Pat. 2517617 Russian Federation. Milk protein product. Applicant and patent owner Omsk State Agricultural University named after P.A. Stolypin. No. 2012143255/10; Claimed. 10.19.12; Publ. 27.05.14, Bul. No. 15. (in Russian)
28. Gavrilova N.B., Moliboga E.A., Trofimov I.E. Development of biotechnology of bioproduct for specialized nutrition. *Pishevaya promyshlennost'* [Food Industry]. 2015; (7): 46–9. (in Russian)
29. Vekovtsev A.A., Poznyakovskiy D.V., Austrievskikh A.N. Development, evaluation of the quality and effectiveness of biologically active additives for sports nutrition *Izvestia vuzov. Pishevaya tekhnologiya* [Higher Education Institutions Proceedings. Food Technology]. 2007; (2): 107. (in Russian)
30. Vekovtsev A.A., Austrievskikh A.N., Poznyakovskiy D.V. Pat. 2352147 Russian Federation. IPC A23L1/30; A23L1/302; A23L1/304. Biologically active additive (variants). Applicant and patent owner of LLC ArtLife. No. 2007121946/13; Claimed. 14.06.2007; Publ. 20.04.2009. (in Russian)

Правила для авторов

- Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не принимаются в редакцию работы, которые дублируются в других изданиях или отправлены для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

- Текстовый материал предоставляется в печатанном и электронном виде (диск). Текст на электронных носителях должен быть полностью идентичен прилагаемой распечатке. Каждый файл на диске необходимо проверить на отсутствие вирусов.

- Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4.

- Статья должна иметь сопроводительное письмо (на бланке, заверенное печатью), подписанное руководителем учреждения, в котором была выполнена работа, или его заместителем. В письме должно быть указано, что материал статьи публикуется впервые.

- Материалы можно присылать в электронном виде на адрес red@ion.ru. Обязательно прилагайте отсканированное сопроводительное письмо (см. выше) и титульную страницу с подписями (см. ниже).

- Объем экспериментальной статьи не должен превышать 20 машинописных страниц, количество рисунков – не более 6; краткое сообщение – не более 12 страниц; мини-обзор – не более 15 страниц; обзор – не более 30 страниц и 8 рисунков. В основной части оригинальной статьи должна быть сформулирована цель исследования и выделены разделы «Материал и методы» и «Результаты и обсуждение». Смысловые выделения делаются полужирным шрифтом или курсивом.

- На титульной странице указывается: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи); полностью – фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание и должность каждого автора; принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; e-mail каждого автора (если такового не имеется, указывается e-mail учреждения); полное название на русском и английском языке, адреса и телефоны учреждений, на базе которых выполнено исследование; инициалы и фамилия руководителя кафедры, клиники, отдела, лаборатории; подписи всех авторов. Необходимо полностью указать фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

- Статья должна содержать расширенную аннотацию (резюме, объем – 1 печатная страница)

и ключевые слова на русском и английском языке. В резюме необходимо отразить цель, материал и методы, а также основные результаты исследования с приведением конкретного цифрового материала.

- Каждый иллюстративный материал (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляется отдельным файлом на электронных носителях, текст-подпись – отдельно в формате Word (с соответствующей нумерацией).

- Графики, диаграммы должны быть только черно-белыми. Они предоставляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых), либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) представляются отдельным файлом в формате tiff. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах) с разрешением 300 dpi. Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

- Каждая таблица в формате Word должна иметь свой заголовок, не должна давать величин, легко выводимых из имеющихся (например, разность или проценты). Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и на рисунках не допускается.

- При цитировании других публикаций дается сноска, в которой указываются название издания, год, выпуск и страница.

- При описании лекарственных препаратов указываются международное непатентованное наименование (МНН) и тщательно выверенные дозировки.

- Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При ссылке на диссертационную работу указывается только автореферат данной диссертации. Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в списке литературы.

- Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков.

ЛИТЕРАТУРА (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

Журнал:

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

Книга:

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

Материалы конгресса:

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций ревааскуляризации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

Диссертация:

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 48 с.

REFERENCES (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine)

Журнал:

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; 31 (8): 551–2.

Книга:

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

Материалы конгресса:

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii [Proceedings of the scientific-practical conference «Actual problems of extracorporeal therapy»]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

Диссертация:

Babaev M.A. The syndrome of multiple organ failure after cardiovascular operations in conditions of artificial circulation: Abstract of Diss. Moscow; 2011: 48 p. (in Russian)

Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.

Статьи, оформленные не по данным правилам, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи отправлять по адресу:

109240, г. Москва, Устьянский проезд, д. 2/14, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», редакция журнала «Вопросы питания», для Вржесинской Оксаны Александровны.