

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 90

№ 2 (534), 2021

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

Арчаков Александр Иванович (Москва, Россия)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»

Багиров Вугар Алиевич (Москва, Россия)
член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, директор Департамента координации деятельности организаций в сфере сельскохозяйственных наук Минобрнауки России

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

Бойцов Сергей Анатольевич (Москва, Россия)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

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

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

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

Григорьев Анатолий Иванович (Москва, Россия)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, советник РАН

Зайцева Нина Владимировна (Пермь, Россия)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора

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

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

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

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

Онищенко Геннадий Григорьевич (Москва, Россия)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой экологии человека и гигиены окружающей среды медико-профилактического факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), первый заместитель председателя комитета Государственной Думы по образованию и науке

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

Савенкова Татьяна Валентиновна (г. Москва, Россия)
доктор технических наук, профессор, директор Научно-исследовательского института качества, безопасности и технологий специализированных пищевых продуктов Образовательно-научного центра «Торговля» ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова»

Салагай Олег Олегович (Москва, Россия)
кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения РФ

Стародубова Антонина Владимировна (Москва, Россия)
доктор медицинских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Суханов Борис Петрович (Москва, Россия)
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Тсатсакис Аристидис Михаил (Крит, Греция)
академик РАН, профессор, руководитель Департамента токсикологии и судебной медицины при Университете Крита, председатель отдела морфологии Медицинской школы Университета Крита

Хотимченко Сергей Анатольевич (Москва, Россия)
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, первый заместитель директора ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Акимов М.Ю. (Мичуринск, Россия)
Бакиров А.Б. (Уфа, Россия)
Бессонов В.В. (Москва, Россия)
Боровик Т.Э. (Москва, Россия)
Камбаров А.О. (Москва, Россия)
Коденцова В.М. (Москва, Россия)
Кузьмин С.В. (Москва, Россия)
Мазо В.К. (Москва, Россия)
Погожева А.В. (Москва, Россия)
Попова Т.С. (Москва, Россия)

Сазонова О.В. (Самара, Россия)
Симоненко С.В. (Москва, Россия)
Сычик С.И. (Минск, Республика Беларусь)
Турчанинов Д.В. (Омск, Россия)
Хенсел А. (Берлин, Германия)
Шабров А.В. (Санкт-Петербург, Россия)
Шарафетдинов Х.Х. (Москва, Россия)
Шарманов Т.Ш. (Алматы, Казахстан)
Шевелева С.А. (Москва, Россия)
Шевырева М.П. (Москва, Россия)

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 2 (534), 2021

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

Адрес редакции
109240, г. Москва,
Устьинский проезд, д. 2/14,
ФГБУН «ФИЦ питания
и биотехнологии», редакция
журнала «Вопросы питания»

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

Подписной индекс
каталог «Пресса России»: 88007

Сайт журнала:
<http://www.voprosy-pitaniya.ru>

Издатель
ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая,
д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07
www.geotar.ru

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 21.04.2021
Дата выхода в свет: 11.05.2021

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90^{1/8}.
Печать офсетная. Печ. л. 18.
ООО «Фотоэксперт»
115201, г. Москва,
ул. Котляковская, д. 3, стр. 13.
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2021

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 2 (534), 2021

6 times a year.
Founded in 1932.

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

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

109240, Moscow,
Ust'inskiy driveway, 2/14,
Federal Research Centre of Nutrition,
Biotechnology and Food Safety, editorial
office of the "Problems of Nutrition"

Science editor

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

Subscription index

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

The journal's website:

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 21.04.2021
Publication date: 11.05.2021

Circulation of 3000 copies.
Format 60x90 1/8.
Offset printing. 18.
LLC "Photoexpert"
115201, Moscow,
st. Kotlyakovskaya, 3, bld. 13.
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2021

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director of Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department "Optimal Nutrition" of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

Full Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, General Director of National Medical Research Center of Cardiology

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Non-Invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology at the V.I. Bourakovskiy Institute for Cardiac Surgery, Director of A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Advisor of the Russian Academy of Sciences

Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Supervisor of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Biotechnology and Specialized Preventive Products of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety

Irina V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

Full Member 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 of Cranfield Soil and Agrifood Institute of Cranfield University

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)

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

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

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 of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University)

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, the Director of the Department of Toxicology and Forensic Sciences of the Medical School at the University of Crete and the University Hospital of Heraklion, the Chairman of the Division of Morphology of the Medical School of the University of Crete in Greece

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Popova T.S. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus)

Turchaninov Denis V. (Omsk, Russia)

Hensel A. (Berlin, Germany)

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

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

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

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)

ОБЗОРЫ

Гуреев С.А., Мингазова Э.Н.

К вопросу о применении препаратов кальция с целью оптимизации пищевых рационов населения, в том числе при различных заболеваниях

Ших Е.В., Махова А.А., Астаповский А.А., Перков А.В.

Перспективы пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в лечении и профилактике заболеваний гастроэнтерологического профиля

Санькова М.В., Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Чиликов В.В., Лаптина В.И., Маркина А.Д.

Улучшение обеспеченности цинком как патогенетически обоснованная платформа поддержания иммунитета в период пандемии SARS-CoV-2

Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В.

Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Трусов Н.В., Балакина А.С., Шипелин В.А., Гмошинский И.В., Тутельян В.А.

Влияние ресвератрола, карнитина, кверцетина и ароматических аминокислот на ферменты метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в печени при ожирении у крыс с разным генотипом

Козин С.В., Кравцов А.А., Кравченко С.В., Иващенко Л.И.

Антиоксидантный и анксиолитический эффекты *Bifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Садыкова Э.О., Шумакова А.А., Шестакова С.И., Тышко Н.В.

Пищевая и биологическая ценность биомассы личинок *Hermetia illucens*

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Белых Н.А., Блохова Е.Э.

Обеспеченность витамином D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением

Вржесинская О.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Шевякова Л.В., Зорин С.Н., Жилинская Н.В.

Эффективность коррекции дефицита витамина D в зависимости от обеспеченности крыс витаминами группы В

REVIEW

6 Gureev S.A., Mingazova E.N.

On the question of the application of calcium preparations for the purpose of optimizing the diets of the population, including and for different diseases

15 Shikh E.V., Makhova A.A., Astapovskiy A.A., Perkov A.V.

Prospects of probiotic strains of bifidobacteria and enterococcus in treatment and prevention of diseases in gastroenterology

26 Sankova M.V., Kytko O.V., Dydykina I.S., Chilikov V.V., Laptina V.I., Markina A.D.

Zinc status improving as a pathogenetically grounded platform for maintaining immunity during SARS-CoV-2 pandemic

40 Marchenkova L.A., Makarova E.V., Yurova O.V.

The role of micronutrients in the comprehensive rehabilitation of patients with the novel coronavirus infection COVID-19

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

50 Trusov N.V., Balakina A.S., Shipelin V.A., Gmshinski I.V., Tutelyan V.A.

Effect of resveratrol, carnitin, quercetin and aromatic amino acids on the xenobiotic metabolising and antioxidant enzymes in the liver during obesity in rats with different genotypes

63 Kozin S.V., Kravtsov A.A., Kravchenko S.V., Ivashchenko L.I.

Antioxidant and anxiolytic effect of *Bifidobacterium adolescentis* and *Lactobacillus acidophilus* under conditions of normobaric hypoxia with hypercapnia

HYGIENE OF NUTRITION

73 Sadykova E.O., Shumakova A.A., Shestakova S.I., Tyshko N.V.

Nutritional and biological value of *Hermetia illucens* larvae biomass

MICRONUTRIENTS IN NUTRITION

83 Belykh N.A., Blokhova E.E.

Vitamin D status and calcium-phosphoric metabolism in children with excessive body weight and obesity

91 Vrzhesinskaya O.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Shevyakova L.V., Zorin S.N., Zhilinskaya N.V.

Efficiency of vitamin D deficit correction depending on rats' supply with B vitamins

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В., Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Исаков В.А. 100

Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ

Ходырева З.Р., Щетинин М.П., Мусина О.Н., Щетинина Е.М., Вайтанис М.А. 110

Разработка суточного рациона питания детей с целиакией, находящихся в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Причко Т.Г., Дрофичева Н.В., Смелик Т.Л., Карпушина М.В. 117

Нутриенты свежих ягод земляники и продуктов ее переработки с учетом сортовых особенностей

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зеленкин С.Е., Зорина А.С. 128

Анализ фталатов в продуктах для питания детей раннего возраста методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии

Матвеева Т.А., Резниченко И.Ю. 138

Сравнительная оценка результатов лабораторных исследований молока в Кузбассе при проведении контрольно-надзорных мероприятий по выявлению фальсификации

DIET TREATMENT

Vorobyeva V.M., Vorobyeva I.S., Morozov S.V., Sasunova A.N., Kochetkova A.A., Isakov V.A.

Specialized products for dietary correction of the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis

CHILD NUTRITION

Khodyreva Z.R., Schetinin M.P., Musina O.N., Schetinina E.M., Vaitanis M.A.

Development of a daily diet for children with celiac disease in municipal pre-school educational institutions

CHEMICAL COMPOSITION OF FOODSTUFFS

Prichko T.G., Droficheva N.V., Smelik T.L., Karpushina M.V.

Nutrients of fresh strawberries and products of its processing taking into account varietal characteristics

CONTROL OF FOOD QUALITY AND SAFETY

Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zelenkin S.E., Zorina A.S.

Phthalate analysis in foods for young children using LC-MS method

Matveeva T.A., Reznichenko I.Yu.

Comparative evaluation of results of laboratory researches of milk in Kuzbass while carrying out control and surveillance measures for identifying false

Для корреспонденции

Мингазова Эльмира Нурисламовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник отдела стратегического анализа в здравоохранении ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», профессор кафедры факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 Адрес: 105064, Российская Федерация, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1
 Телефон: (495) 917-48-86
 E-mail: elmira_mingazova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8558-8928>

Гуреев С.А.¹, Мингазова Э.Н.¹⁻³

К вопросу о применении препаратов кальция с целью оптимизации пищевых рационов населения, в том числе при различных заболеваниях

On the question of the application of calcium preparations for the purpose of optimizing the diets of the population, including and for different diseases

Gureev S.A.¹, Mingazova E.N.¹⁻³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, г. Казань, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

¹ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russian Federation

² Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

В последние годы отмечается особый интерес к применению микронутриента кальция в целях оптимизации пищевых рационов населения. Известно, что кальций, опосредованно влияя на нервную возбудимость, сократительную способность мышц, секрецию гормонов и свертываемость крови, играет важную роль в организме человека. Однако существует мнение о рисках применения препаратов кальция при оптимизации рационов питания, все отчетливее звучат опасения по поводу возможных неблагоприятных последствий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Гуреев С.А., Мингазова Э.Н. К вопросу о применении препаратов кальция с целью оптимизации пищевых рационов населения, в том числе при различных заболеваниях // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 6–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-6-14>

Статья поступила в редакцию 25.01.2021. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Gureev S.A., Mingazova E.N. On the question of the application of calcium preparations for the purpose of optimizing the diets of the population, including and for different diseases. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 6–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-6-14> (in Russian)

Received 25.01.2021. **Accepted** 11.03.2021.

Цель настоящего исследования – обзор зарубежной научной литературы по вопросам применения препаратов кальция с позиций эффективности оптимизации пищевых рационов и возникновения сопутствующих рисков.

Результаты. Анализ многочисленных данных литературы позволяет сделать вывод, что из-за угрозы передозировки кальция и повышения риска сердечно-сосудистых осложнений в результате транзиторной гиперкальциемии потребление кальция за счет пищевых источников является приоритетным, а кальциевые добавки должны назначаться только пациентам с серьезным риском остеопоротических переломов и тем лицам, которые в силу социальных причин не могут удовлетворить свои ежедневные потребности в полноценном питании. При равных эффектах получение кальция именно за счет пищевых продуктов, содержащих достаточное количество этого микронутриента, по сравнению с добавками кальция обеспечивает организм и другими нутриентами (белками, аминокислотами и пр.), не вызывая риск побочных эффектов. Результаты оценок соотношения риска и пользы от приема добавок кальция в связи с описаниями рисков на сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, мочевыделительную системы не могут считаться окончательными и не позволяют прийти к однозначным выводам. Ввиду вышесказанного рекомендуется осторожное использование препаратов кальция, особенно при их возможном взаимодействии с различными медикаментозными средствами, включая гипотензивные препараты, блокаторы кальциевых каналов, синтетические гормоны щитовидной железы, бисфосфонаты и антибиотики и др.

Заключение. Учитывая растущую озабоченность медицинского сообщества по поводу роли потребления кальция и противоречивые результаты отдельных исследований, очевидна необходимость масштабных проспективных когортных исследований для выяснения соотношения пользы и рисков при приеме добавок кальция в различных популяциях, особенно у пожилых людей.

Ключевые слова: кальций, добавки кальция, препараты кальция, обогащение рациона питания, эффективность, риски, осложнения

In recent years, there has been a particular interest in the use of calcium in order to optimize the diet of the population. It is known that calcium, indirectly affecting nervous excitability, muscle contractility, hormone secretion and blood clotting, plays an important role in the human body. However, there is an opinion about the risks of calcium supplement intake, and concerns about possible adverse consequences are becoming more pronounced. In this regard, the aim of this study was to review the scientific literature on calcium supplement intake from the standpoint of the effectiveness of fortification of food rations and the occurrence of concomitant risks.

Results. The results of the analysis of numerous literature data allow us to conclude that due to the threat of calcium overdose and an increased risk of cardiovascular complications as a result of transient hypercalcemia, calcium intake from dietary sources is a priority, and calcium supplements should be prescribed only to patients with a serious risk of osteoporotic fractures and those individuals who, due to social reasons, cannot meet their daily nutritional needs. With equal effects, calcium consumption precisely from foods containing a sufficient amount of this micronutrient, in comparison with calcium supplements, provides the organism with other nutrients (proteins, amino acids, etc.), without causing risks of side effects. It can be assumed that the results of risk-benefit assessments of calcium supplements in connection with the descriptions of risks to the cardiovascular, gastrointestinal, and urinary-excretory systems cannot be considered final. In view of the above, cautious use of calcium supplements is recommended, especially considering their possible interaction with various medications, including antihypertensive drugs, calcium channel blockers, synthetic thyroid hormones, bisphosphonates and antibiotics, etc.

Conclusion. Given the growing concern of the medical community about the role of calcium intake and the conflicting results of individual studies, it is clear that large-scale prospective cohort studies are needed to clarify the balance of benefits and risks of calcium supplementation in different populations, especially in the elderly.

Keywords: calcium, calcium supplements, calcium intake, enrichment of diet, efficiency, risks, complications

В последние годы отмечается особый интерес к применению микронутриента кальция в целях обогащения пищевых рационов населения. Известно, что кальций, опосредованно влияя на нервную возбудимость,

сократительную способность мышц, секрецию гормонов и свертываемость крови, играет важную роль в организме человека. Однако существует мнение о рисках применения препаратов кальция при оптимизации пищевых

рационов питания, все отчетливее звучат опасения по поводу возможных неблагоприятных последствий, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы при потреблении кальция в дозах выше физиологических норм, особенно лицами пожилого возраста [1, 2]. Отмечается риск так называемой кальцификации артерий и вен, а также риск неблагоприятного влияния на систему свертываемости крови [3, 4]. Доказана тесная взаимосвязь количества потребляемого кальция с особенностями сокращения миокарда, нервной проводимости, нарушений со стороны гормональной системы и системы свертываемости крови. Указывается, что у пациентов с гиперкальциемией повышена смертность из-за сердечных и сосудистых осложнений [5, 6]. При этом отмечается особая значимость данных коронарного сканирования кальция в бляшках на стенках артерий сердца, что является лучшим предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний [7–9].

Исследования показали, что у женщин, в постменопаузе и в течение 5 лет получавших высокие дозы (1000 мг/сут) кальция в форме цитрата (без сопровождения витамина D) при среднем потреблении кальция с рационом, выше риск инфаркта миокарда и инсульта [10]. Реанализ с элементами метаанализа, включавший 7-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование потребления кальция и витамина D (1000 мг/сут кальция и 400 МЕ витамина D) с участием 36 282 женщин в постменопаузе, показал, что добавки кальция с витамином D или без него незначительно увеличивают риск сердечно-сосудистых событий, особенно инфаркта миокарда [11]. Однако результаты другого метаанализа, включающего 18 рандомизированных клинических исследований с участием 63 564 пожилых женщин, свидетельствуют о том, что прием кальция в сочетании с витамином D или без него не оказывает существенного влияния на развитие ишемической болезни сердца [12, 13]. Применение высоких доз кальция в сочетании с витамином D или без него является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, он способствует резкому повышению уровня кальция в сыворотке крови, увеличивая и риск развития ишемической болезни сердца [14, 15]. Это подтверждает вывод о неоднородности результатов исследований.

В ходе исследования женщин из Новой Зеландии, дополнительно получавших 1000 мг/сут кальция, выявлен рост заболеваний, сопровождающихся атеросклеротическими изменениями в сосудах. Отмечалась положительная корреляция применения добавок кальция с кальцификацией брюшной аорты у женщин в постменопаузе, что приводило к последующим осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [11, 16].

Разнонаправленные выводы получены при изучении потребления добавок кальция мужчинами: определена связь потребления кальция с повышенным систолическим артериальным давлением, выявлялись осложнения при приеме некоторых блокаторов кальциевых

каналов, которые содержатся в гипотензивных препаратах. Вместе с тем 2-летние наблюдения за мужчинами, получавшими кальций или плацебо, не обнаружили статистически значимых различий в показателях артериального давления у обследованных из этих групп [17–19]. Кроме того, у людей с оптимальным потреблением кальция не наблюдалось снижения артериального давления [20–22]. Более высокие уровни кальция в сыворотке крови связаны с меньшими объемами церебрального инфаркта у пациентов с острым ишемическим инсультом, что позволяет предположить наличие клинически прогностического потенциала концентрации сывороточного кальция после инсульта. Также определенные уровни кальция могут быть потенциальной терапевтической целью для улучшения исхода инсульта [23]. Потребление кальция может оказывать регулирующее действие на артериальное давление путем изменения уровня внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов и путем воздействия на объем сосудов через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Низкое потребление кальция вызывает повышение активности паращитовидных желез, гормон паращитовидной железы увеличивает содержание внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов, что приводит к сужению сосудов. Низкое потребление кальция также увеличивает синтез кальцитриола напрямую или опосредованно через паратиреоидный гормон (ПТГ). Кальцитриол повышает содержание внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Как низкое потребление кальция, так и ПТГ могут стимулировать высвобождение ренина, а следовательно, синтез ангиотензина II и альдостерона [24].

Выявлено, что структура и источники поступления кальция могут значительно различаться при низком и высоком уровнях его потребления: люди с недостаточным потреблением кальция получают его с пищевыми продуктами с низким содержанием этого элемента, в то время как люди с высоким общим потреблением могут принимать дополнительные добавки кальция, и это увеличивает риск кальцификации артерий [25].

Анализ «случай–контроль» ассоциации потребления и уровня кальция в сыворотке крови с риском ишемического инсульта на материале 19 553 участников, у части из них, выбранных случайным образом, была измерена концентрация этого макроэлемента в сыворотке крови ($n=3016$), подтвердил опосредованную связь между общим потреблением кальция и ишемическим инсультом при сахарном диабете 2 типа и артериальной гипертензии. В среднем за 8,3 года наблюдения было зарегистрировано 808 случаев ишемического инсульта. При сравнении самого высокого квинтиля с самым низким была обнаружена статистически значимая обратная связь между общим потреблением кальция и риском ишемического инсульта, в основном опосредованным сахарным диабетом 2 типа, гипертензией и высоким уровнем холестерина. При анализе «случай–контроль» полученные данные свидетельствуют о том, что уро-

вень кальция в сыворотке был обратно пропорционален риску ишемического инсульта. В целом было показано, что потребление кальция имеет пороговый эффект, нелинейную ассоциацию с риском ишемического инсульта [26].

С учетом вышесказанного можно считать, что роль дополнительного приема кальция как доказанного риска сердечно-сосудистых заболеваний неоднозначна [27–29] и не была прояснена метаанализами, которые дали противоречивые результаты, особенно в отношении оптимальных доз и режимов приема кальция и их общей эффективности [30–32].

Оценка влияния препаратов кальция на возникновение сердечно-сосудистых рисков противоречива, ввиду чего оправданы опасения медицинского сообщества по поводу безопасности приема кальция для сердечно-сосудистой системы без учета результатов коронарного сканирования стенок артерий сердца, оценки состояния артерий и вен в других частях тела, показателей свертываемости крови, доз приема витамина D и суточного потребления кальция с рационом [33–37].

Результаты большинства рандомизированных контролируемых исследований пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности доказывают, что добавление кальция в рацион приводит к прогрессированию кальцификации сосудов. На основании учета потенциального риска от приема кальция у здоровых женщин в постменопаузе добавки кальция следует назначать с осторожностью [38].

Авторы указывают, что у пациентов, дополнительно принимающих кальций, повышается риск нефролитиаза, а у пациентов с отрицательным балансом кальция наблюдается секреция ПТГ, что, в свою очередь, увеличивает уровень кальция в моче, стимулирует резорбцию костной ткани и является дополнительным фактором, провоцирующим нефролитиаз [39, 40]. Уточняется, что камни в почках состоят в основном из кальция в сочетании с оксалатами или фосфатами [41–43].

Вопрос об эффективности применения изолированных добавок кальция для профилактики остеопоротических переломов и сегодня остается спорным. Метаанализ 19 исследований с участием 2859 детей показал, что добавки кальция не влияли на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) шейки бедра или поясничного отдела позвоночника, при этом было отмечено небольшое влияние на общий минеральный состав костей тела (стандартизованная разница средних 0,14; 95% доверительный интервал 0,01–0,27) и МПКТ верхних конечностей (0,14; 0,04–0,24). Этот эффект сохранялся после окончания приема только по отношению к верхним конечностям (0,14; 0,01–0,28); не обнаружено доказательств того, что пол, исходное потребление кальция, стадия полового созревания, этническая принадлежность или уровень физической активности влияли на эффект [44]. Исследование на основе результатов обследования 1806 женщин, находящихся в периоде постменопаузы, с детальным анализом

влияния приема кальция на общую МПКТ и риск переломов костей показало незначительный положительный эффект добавок кальция на увеличение общей МПКТ (снижение тенденции риска возникновения позвоночных переломов) на 2,05% после лечения в течение 2 лет и более по сравнению с исходным уровнем, а также отсутствие влияния на снижение риска переломов [45].

Оценка эффективности приема кальция и витамина D у пожилых людей во вторичной профилактике низкоударных переломов показала отсутствие должной эффективности в снижении риска переломов [46]. Рандомизированное клиническое исследование с охватом 354 девушек пубертатного возраста с целью оценки эффекта долгосрочного (от детского до юношеского возраста) влияния приема кальция на общую МПКТ доказало ее увеличение в группе с добавлением данного макроэлемента в рацион питания на 4-м году жизни. Однако впоследствии этот результат исчез, подтвердив гипотезу о том, что эффекты добавок кальция изменяются с течением времени: прием кальция, по-видимому, влияет на срастание костей во время пубертатного скачка роста, с возрастом влияние кальциевых добавок на МПКТ постепенно снижается [47].

Системный обзор, включавший 19 исследований с участием 2859 детей, показал, что добавки кальция оказывают небольшое влияние на общее содержание минеральных веществ в костях, но этот эффект сохраняется после окончания приема только для МПКТ верхних конечностей [48]. Оценка эффективности неизбирательного применения кальция и витамина D не выявила преимуществ в отношении риска переломов, поскольку люди, включенные в эти исследования, демонстрировали очень низкий риск переломов и, следовательно, в целом не выявлено пользы от приема этих микронутриентов [49]. Отметим, что, несмотря на небольшое увеличение МПКТ у здоровых детей, дополнительный прием кальция не снизил риск переломов костей, что позволило авторам заявить о нецелесообразности рекомендаций добавок кальция для детей [50]. Метаанализ с участием 170 991 женщины и 68 606 мужчин также показал, что изолированное потребление кальция не связано со снижением риска переломов [51].

Результаты рандомизированных клинических испытаний с охватом сельских женщин Гамбии с очень низким потреблением кальция показали, что добавление во время беременности 1,5 г кальция в день приводило к значительно более низкой МПКТ бедра в течение 12 мес кормления грудью по сравнению с женщинами в группе плацебо. У этих женщин также происходило большее снижение МПКТ во время лактации в поясничном отделе позвоночника и в дистальном отделе лучевой кости, а также биохимические изменения, соответствующие большей мобилизации минеральных веществ из костной ткани, которая могла продолжаться в течение длительного времени. Авторы предположили возможность нарушения процессов усвоения кальция при при-

еме добавок кальция, ранее наблюдавшегося у женщин с очень низким содержанием кальция в рационе; отмена приема кальция может вызывать повышение секреции ПТГ, способствуя реабсорбции кальция почками, всасыванию кальция из кишечника и резорбции костной ткани [52, 53].

Анализ 59 рандомизированных контролируемых исследований (с участием лиц старше 50 лет) связи потребления пищевых источников кальция или добавок кальция (с витамином D или без него) с МПКТ поясничного отдела позвоночника, бедра, шейки бедра, всего тела или предплечья показал, что увеличение потребления кальция из пищевых источников или за счет приема добавок кальция приводит к небольшому непрогрессирующему увеличению МПКТ, что вряд ли приведет к клинически значимому снижению риска переломов [54]. А метаанализ 33 рандомизированных исследований с охватом 51 145 участников показал, что использование добавок, включающих кальций и витамин D или оба микронутриента по сравнению с плацебо или без лечения, не связано с более низким риском переломов среди пожилых людей [55]. Также в работе, оценивающей 6 рандомизированных контролируемых исследований по определению связи приема витамина D в сочетании с кальцием по сравнению с плацебо или без приема этих добавок, показано, что прием стандартных доз витамина D с перерывами и ежедневно не снижает риск переломов, при этом выявлено снижение риска перелома бедра на 16% только при сочетанном применении витамина D и кальция. Кроме того, отмечаются преимущества приема кальция лишь у детей и подростков с низким потреблением кальция с рационом питания [56, 57]. Авторы выступают за прием кальция и витамина D только при серьезных рисках множественных переломов, при этом ввиду риска побочных эффектов и отсутствия дополнительной пользы рекомендуется строго следить за тем, чтобы получение доз кальция не превышало рекомендованных норм с учетом других источников кальция [58]. Исследователи полагают, что пищевые источники кальция могут влиять на МПКТ и не связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами, поэтому они предпочтительнее использования препаратов кальция [59].

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований влияния приема комплексов кальция с витамином D или без него на переломы показали, что польза приема таких препаратов в предотвращении переломов в лучшем случае очень мала, если таковая вообще существует, и это несоизмеримо даже с небольшим риском серьезных нежелательных явлений. Авторы отмечают, что фактор риска усугубляется долгосрочностью приема препаратов кальция и проявляется распространенными желудочно-кишечными побочными эффектами. Ввиду этого авторы справедливо полагают, что рекомендация повышения потребления кальция за счет рациона питания наиболее безопасна, а лицам с высоким риском переломов должны быть предложены

методы лечения, доказавшие свою эффективность для предотвращения переломов, с показанной сбалансированностью риска и пользы [60].

Ввиду риска осложнений при приеме добавок кальция исследователи обращают все больше внимания на пищевые продукты с высоким содержанием этого минерального вещества. Так, было показано, что потребление богатых пищевых источников кальция было нейтральным или, наоборот, имело защитное действие при развитии сахарного диабета [61], атеросклероза [62, 63], а также при рисках инфаркта, инсульта и смертности от сердечно-сосудистой патологии [64, 65].

Исследователи также отмечают, что пищевые продукты, являющиеся источником кальция, способствуют минимизации транзиторной гиперкальциемии, усиливающей риск сердечно-сосудистых осложнений [2].

Метаанализ исследования с участием 264 268 участников и 11 225 зарегистрированных случаев сахарного диабета не выявил корреляции между потреблением кальция с пищевыми продуктами и диабетом [61]. Подчеркнем, что результаты исследований свидетельствуют об увеличении сердечно-сосудистых событий при увеличении дополнительного потребления кальция, но не при увеличении потребления кальция с пищевыми продуктами [66]. Потребление кальция с пищевыми продуктами с его высоким содержанием приводит к минимизации риска развития нефролитиаза, который, как известно, повышается с применением добавок кальция [49, 67]. Именно пищевые продукты, в том числе богатые белком, полезны для поддержания костной массы у пожилых и могут минимизировать риски недоедания и саркопении, которые косвенно связаны с качеством костей и риском переломов [68–70].

Долгосрочное (5 лет) соблюдение диет с нормальным уровнем кальция, низким содержанием белка и низким содержанием соли может уменьшить количество рецидивов камней, снизить оксалурию и индексы относительного перенасыщения оксалатом кальция у пациентов с идиопатической гиперкальциурией, у которых наблюдаются рецидивы образования камней в почках. Соблюдение диеты с низким содержанием соли и нормальным уровнем кальция в течение нескольких месяцев может уменьшить кальциурию и оксалурию. Однако другие исследованные диетические вмешательства не продемонстрировали значительных положительных эффектов, также не обнаружено исследований, изучающих влияние диетических рекомендаций на другие клинические осложнения или бессимптомную идиопатическую гиперкальциурию [67].

Потребление пищи с низким содержанием кальция повышает риск развития нефролитиаза, поскольку способствует всасыванию оксалата из кишечника и, следовательно, увеличивает его почечный клиренс [40]. Напротив, кальций, оставшийся в кишечнике, может препятствовать всасыванию продуктов, связанных с риском образования камней в почках, таких как оксалаты, а прием добавок кальция во время еды уменьшит всасывание оксалатов и, следовательно, образование

камней [71]. Неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты (газообразование, запор, вздутие живота и др.), связанные с приемом больших доз кальция, менее распространены при поступлении кальция с пищевыми продуктами [72–75].

Использование в питании обогащенных кальцием пищевых продуктов, аналогичных традиционным, может повысить потребление этого макроэлемента. На сегодняшний момент Великобритании – единственная страна, в которой обязательным является обогащение пшеничной муки кальцием. По оценкам, за счет этого обогащенного продукта обеспечивается 13–14% от общего потребления кальция британским населением. В существующих программах обогащения пищевых продуктов кальцием отмечается отсутствие четких инструкций по внедрению, регулированию, мониторингу/оценке, а также функциональных индикаторов. С учетом высокой стоимости кальцийсодержащего премикса и трудностей охвата целевых групп для оценки роли программ обогащения кальцием требуются дальнейшие исследования [76, 77].

Заключение

Таким образом, из-за угрозы передозировки кальция и повышения риска сердечно-сосудистых осложнений в результате транзиторной гиперкальциемии потребление кальция из пищевых источников является приоритетным, а кальциевые добавки следует назначать только пациентам с серьезным риском остеопоротических переломов и тем лицам, которые в силу социальных причин не могут удовлетворить свои ежедневные потребности в полноценном питании.

Сведения об авторах

Гуреев Сергей Александрович (Sergey A. Gureev) – аспирант ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: gur.serg1987@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0976-5539>

Мингазова Эльмира Нурисламовна (Elmira N. Mingazova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Казань, Российская Федерация), главный научный сотрудник отдела стратегического анализа в здравоохранении ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: elmira_mingazova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8558-8928>

Литература/References

- Morelli M., Santulli G., Gambardella G. Calcium supplements: good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Editorial. Atherosclerosis*. 2020; 296: 68–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.008>
- Reid I.R., Bolland M.J., Avenell A., Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (6): 1649–58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1599-9>
- Slinin Y., Blackwell T., Ishani A., Cummings S.R., Ensrud K.E. MORE Investigators. Serum calcium, phosphorus and cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol*. 2011; 149 (3): 335–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.013>
- Grandi N.C., Brenner H., Hahmann H., Wüsten B., März W., Rothenbacher D., et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. *Heart*. 2012; 98 (12): 926–33. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300806>
- Van Hemelrijck M., Michaelsson K., Linseisen J., Rohrmann S. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of car-

- di vascular death in NHANES III. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e61037. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061037>
6. Li K., Kaaks R., Linseisen J., Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*. 2012; 98 (12): 920–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301345>
 7. Meng Q., Huang L., Tao K., Liu Y., Jing J., Wang W., et al. Integrated genetics and micronutrient data to inform the causal association between serum calcium levels and ischemic stroke. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.634957>
 8. Xiao Q., Murphy R.A., Houston D.K., Harris T.B., Chow W.H., Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (8): 639–46. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3283>
 9. Otton J.M., Lonborg J.T., Boshell D., et al. A method for coronary artery calcium scoring using contrast-enhanced computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012; 6: 37–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.11.004>
 10. Bolland M.J., Barber P.A., Doughty R.N., Mason B., Horne A., Ames R., et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336 (7638): 262–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.39440.525752.BE>
 11. Bolland M.J., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d2040. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d2040>
 12. Lewis J.R., Zhu K., Prince R.L. Adverse events from calcium supplementation: Relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation. *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 719–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1484>
 13. Lewis J.R., Radavelli-Bagatini S., Rejnmark L., Chen J.S., Simpson J.M., Lappe J.M., et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res*. 2015; 30 (1): 165–75. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2311>
 14. Reid I.R., Bolland M.J., Grey A. Does calcium supplementation increase cardiovascular risk? *Clin Endocrinol*. 2010; 73: 689–95. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03792.x>
 15. Wang M., Yan S., Peng Y., Shi Y., Tsao J.Y., Chen M. Serum calcium levels correlates with coronary artery disease outcomes. *Open Med (Wars)*. 2020; 15 (1): 1128–36. DOI: <https://doi.org/10.1515/med-2020-0154>
 16. Hulbert M., Turner M.E., Hopman W.M. Changes in vascular calcification and bone mineral density in calcium supplement users from the Canadian multi-center osteoporosis study (CaMOS). *Atherosclerosis*. 2020; 296: 83–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.003>
 17. Reid I.R., Ames R., Mason B., Bolland M.J., Bacon C.J., Reid H.E., et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91 (1): 131–9.
 18. Chai W., Cooney R.V., Franke A.A., Bostick R.M. Effects of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and serum lipids and carotenoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Epidemiol*. 2013; 23 (9): 564–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.07.003>
 19. RX List. Calcium. 2019. URL: <https://www.rxlist.com/calcium/supplements.htm> (date of access November 19, 2020)
 20. Cormick G., Ciapponi A., Caerata M.L., Belizán J.M. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 6: CD010037. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010037.pub2>
 21. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah Á.N., Duley L., Torloni M.R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6: CD001059. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>
 22. Belizan J.M., Villar J., Bergel E., del Pino A., Di Fulvio S., Galiano S.V., et al. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomized controlled trial. *BMJ*. 2011; 315: 281–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7103.281>
 23. Buck B.H., Liebeskind D.S., Saver J.L., Bang O.Y., Starkman S., Ali L.K., et al. Association of higher serum calcium levels with smaller infarct volumes in acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2007; 64: 1287–91. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.64.9.1287>
 24. Villa-Etchechegoyen C., Lombarte M., Matamoros N., Belizán J.M., Cormick G. Mechanisms involved in the relationship between low calcium intake and high blood pressure. *Nutrients*. 2019; 11 (5). DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11051112>
 25. Koton S., Tashlykov V., Schwammenthal Y., Molshatzki N., Merezeliak O., Tsabari R., et al. Cerebral artery calcification in patients with acute cerebrovascular diseases: determinants and long-term clinical outcome. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 739–45. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03620.x>
 26. Dibaba D.T., Xun P., Fly A.D., Bidulescu A., Tsinovoi C.L., Judd S.E., et al. Calcium Intake and serum calcium level in relation to the risk of ischemic stroke: findings from the REGARDS study. *J Stroke*. 2019; 21 (3): 312–23. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2019.00542>
 27. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A., et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3691. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c3691>
 28. Rejnmark L., Avenell A., Masud T., et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2670–81. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3328>
 29. Wang X., Chen H., Ouyang Y., et al. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med*. 2014; 12 (158). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0158-6>
 30. Asemi Z., Saneei P., Sabihi S.S., et al. Total, dietary, and supplemental calcium intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: a metaanalysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25: 623–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.03.008>
 31. Chung M., Tang A.M., Fu Z., et al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 856–66. DOI: <https://doi.org/10.7326/M16-1165>
 32. Yang C., Shi X., Xia H., et al. The evidence and controversy between dietary calcium intake and calcium supplementation and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr*. 2020; 39 (4): 352–70. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1649219>
 33. Verbrugge F.H., Gielen E., Milisen K., Boonen S. Who should receive calcium and vitamin supplementation? *Age Ageing*. 2012; 41 (5): 576–80. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afs094>
 34. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary calcium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97 (5): 951–7. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.052449>
 35. Levitan E.B., Shikany J.M., Ahmed A., Snetselaar L.G., Martin L.W., Curb J.D., et al. Calcium, magnesium and potassium intake and mortality in women with heart failure: the Women's Health Initiative. *Br J Nutr*. 2013; 110 (1): 179–85. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114512004667>
 36. Paik J.M., Curhan G.C., Sun Q., Rexrode K.M., Manson J.E., Rimm E.B., et al. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporos Int*. 2014; 25 (8): 2047–56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2732-3>

37. Khan B., Nowson C.A., Daly R.M., English D.R., Hodge A.M., Giles G.G., et al. Higher dietary calcium intakes are associated with reduced risks of fractures, cardiovascular events, and mortality: a prospective cohort study of older men and women. *J Bone Miner Res.* 2015; 30 (10): 1758–66. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2515>
38. West S.L., Swan V.J.D., Jamal S.A. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: S41–47. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05860809>
39. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W., Suppan K., Fahrleitner-Pammer A., Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009; 20 (2): 315–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0662-7>
40. Bihl G., Meyers A. Recurrent renal stones disease—advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet.* 2001; 358 (9282): 651–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05782-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05782-8)
41. Curhan G.C., Willett W.C., Spiezer F.E., Stampfer M.J. Twenty-four hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int.* 2001; 59 (6): 2290–8. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00746.x>
42. Heilberg I.P., Goldfarb D.S. Optimal nutrition for kidney stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20 (2): 165–74. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.12.001>
43. Sorensen M.D. Calcium intake and urinary stone disease. *Trans Androl Urol.* 2014; 3: 235–40. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.05>
44. Winzenberg T., Shaw K., Fryer J., Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006; 333 (7572): 775. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38950.561400.55>
45. Shea B., Wells G., Cranney A., et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002; 23 (4): 552–9. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2001-7002>
46. Grant A.M., Avenell A., Campbell M.K., McDonald A.M., MacLennan G.S., McPherson G.C., et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9471): 1621–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63013-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63013-9)
47. Matkovic V., Goel P.K., Badenhop-Stevens N.E., et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 175–88. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.175>
48. Winzenberg T., Shaw K., Fryer J., Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006; 333: 775.
49. Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M., Wallace R.B., Robbins J., Lewis C.E., et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006; 354 (7): 669–83. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.38950.561400.55>
50. Winzenberg T.M., Shaw K.A., Fryer J., Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2: CD005119. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005119.pub2>
51. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A., Burckhardt P., Li R., Spiegelman D., et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (6): 1780–90. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1780>
52. Jarjou L.M.A., Laskey M.A., Sawo Y., Goldberg G.R., Cole T.J., Prentice A. Effect of calcium supplementation in pregnancy on maternal bone outcomes in women with a low calcium intake. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 450–7. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29217>
53. Jarjou L.M.A., Sawo Y., Goldberg G.R., Laskey A.M., Cole T.J., et al. Unexpected long-term effects of calcium supplementation in pregnancy on maternal bone outcomes in women with a low calcium intake: a follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 723–30. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.061630>
54. Tai V., Leung W., Grey A., et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 351: h4183. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h4183>
55. Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 318: 2466–82. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
56. Yao P., Bennett D., Mafham M., et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e1917789. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789>
57. Weaver C.M., Gordon C.M., Janz K.F., Kalkwarf H.J., Lappe J.M., Lewis R., et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 1281–386. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>
58. Verbrugge F.H., Gielen E., Milisen K., Boonen S. Who should receive calcium and vitamin supplementation? *Age Ageing.* 2012; 41 (5): 576–80. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afs094>
59. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med.* 2009; 15: 405–16.
60. Chiodini I., Bolland M.J. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: D13–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.07.001>
61. Dong J.Y., Qin L.Q. Dietary calcium intake and risk of type 2 diabetes: possible confounding by magnesium. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66 (3): 408–10. DOI: [10.1038/ejcn.2012.5](https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.5)
62. Raffield L.M., Agarwal S., Cox A.J., Hsu F.C., Carr J.J., Freedman B.I., et al. Cross-sectional analysis of calcium intake for associations with vascular calcification and mortality in individuals with type 2 diabetes from the Diabetes Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100 (4): 1029–35. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.090365>
63. Tanaka S., Uenishi K., Yamazaki Y., Kuroda T., Shiraki M. Low calcium intake is associated with high plasma homocysteine levels in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2014; 32 (3): 317–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0499-9>
64. Wang L., Manson J.E., Buring J.E., Lee I.M., Sesso H.D. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension.* 2008; 51 (4): 1073–9. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107821>
65. Shahar D.R., Schwarzfuchs D., Fraser D., Vardi H., Thiery J., Fiedler G.M., et al. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92 (5): 1017–22. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29355>
66. Anderson J.J., Kruszka B., Delaney J.A., He K., Burke G.L., Alonso A., et al. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e003815. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003815>
67. Escobedo J., Balaguer A., Roqué i Figuls M., Feliu A., Ferre N. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2: CD006022. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006022>
68. Sanders K.M., Nowson C.A., Kotowicz M.A., Briffa K., Devine A., Reid I.R. Calcium and bone health: position statement for the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Osteoporosis Australia and the Endocrine Society of Australia. *Med J Aust.* 2009; 190 (6): 316–20. DOI: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02421.x>

69. Devine A., Dick I.M., Islam A.F., Dhaliwal S.S., Prince R.L. Protein consumption is an important predictor of lower limb bone mass in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81 (6): 1423–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.6.1423>
70. Binkley N., Krueger D., Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of «dysmobility syndrome»? *Osteoporos Int.* 2013; 24 (12): 2955–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2427-1>
71. Heaney R.P. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr.* 2008; 27: 519–27. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2008.10719734>
72. Prentice R.L., Pettinger M.B., Jackson R.D., Wactawski-Wende J., Lacroix A.Z., Anderson G.L., et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 24 (2): 567–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2224-2>
73. Tang B.M.P., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370 (9588): 657–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61342-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61342-7)
74. Prince R.L., Devine A., Dhaliwal S.S., Dick I.M. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med.* 2006; 166 (8): 869–75. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.8.869>
75. Palacios C., Cormick G., Hofmeyr G.J., Garcia-Casal M.N., et al. Calcium-fortified foods in public health programs: considerations for implementation. *Ann N Y Acad Sci.* 2021; 1485 (1): 3–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.14495>
76. Cormick G., Betrán A. P., Metz F., et al. Regulatory and policy-related aspects of calcium fortification of foods. Implications for implementing national strategies of calcium fortification. *Nutrients.* 2020; 12 (4). DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12041022>
77. Palacios C., Hofmeyr G.J., Cormick G., Garcia-Casal M.N., Peña-Rosas J.P., Betrán A.P. Current calcium fortification experiences: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2021; 1484 (1): 55–73. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.14481>

Для корреспонденции

Махова Анна Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФGAOY BO Первый MГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
 Телефон: (495) 609-19-91
 E-mail: annabramova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Ших Е.В., Махова А.А., Астаповский А.А., Перков А.В.

Перспективы пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в лечении и профилактике заболеваний гастроэнтерологического профиля

Prospects of probiotic strains of bifidobacteria and enterococcus in treatment and prevention of diseases in gastroenterology

Shikh E.V., Makhova A.A., Astopovskiy A.A., Perkov A.V.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

*В последние годы пристальное внимание уделяется изучению микробиоты кишечника; все больше исследований подтверждают конкретные изменения в составе микробиоты при некоторых патологических состояниях. Штаммы *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum* являются естественными симбиотическими бактериями, населяющими желудочно-кишечный тракт. Профиль безопасности и эффективности широко используемых в качестве пробиотиков бифидобактерий тщательно изучен. Отклонения в их видовом составе, разнообразии, относительной численности были зарегистрированы при некоторых заболеваниях.*

Цель исследования – обоснование необходимости и изучение перспектив включения пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в комплексную терапию заболеваний гастроэнтерологического профиля.

Материал и методы. В данном обзоре проведен анализ данных библиографических баз статей по медицинским наукам MEDLINE и PubMed-NCBI.

Результаты и обсуждение. Опубликованные данные свидетельствуют о положительном влиянии бифидобактерий на состояние здоровья человека, начи-

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Ших Е.В., Махова А.А., Астаповский А.А., Перков А.В. Перспективы пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в лечении и профилактике заболеваний гастроэнтерологического профиля // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 15–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-15-25>

Статья поступила в редакцию 24.02.2021. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The study was carried out without financial support.

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

For citation: Shikh E.V., Makhova A.A., Astopovskiy A.A., Perkov A.V. Prospects of probiotic strains of bifidobacteria and enterococcus in treatment and prevention of diseases in gastroenterology. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 15–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-15-25> (in Russian)

Received 24.02.2021. **Accepted** 11.03.2021.

ная от непосредственного воздействия внутри желудочно-кишечного тракта, переходя к модулированию иммунной системы и в целом оказывая системное влияние на организм путем изменения содержания различных медиаторов. Пробиотические штаммы *Enterococcus faecium* способствуют сохранению и увеличению роста эндогенных видов бифидо- и лактобактерий. Дополнительный прием, а также стимуляцию роста и активности пробиотических штаммов в кишечнике можно рассматривать как потенциальный подход к борьбе с пищевыми кишечными патогенами, к терапии лактазной недостаточности и синдрома раздраженного кишечника.

Заключение. Патогенетически обосновано включение пробиотиков в комплексную терапию лактазной недостаточности при синдроме раздраженного кишечника, а также антибиотик-ассоциированной диарее.

Ключевые слова: пробиотики, микробиота кишечника, противовоспалительное действие, лактазная недостаточность, антибиотик-ассоциированная диарея, синдром раздраженного кишечника, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*

Variability of the intestinal microbiota has been under close scientific study in recent years; more and more studies confirm specific changes in microbiota under certain pathologies. Enterococcus faecium and Bifidobacterium longum strains are naturally occurring symbiotic bacteria that inhabit the gastrointestinal tract. The safety and efficacy profile of bifidobacteria, widely used as probiotics, has been thoroughly studied. Deviations in species composition, diversity, and relative abundance have been reported for some diseases.

The aim of the research was to substantiate the need and to study the prospects for the inclusion of probiotics strains of bifidobacteria and enterococci in the complex therapy of gastroenterological diseases.

Material and methods. The data from MEDLINE and PubMed-NCBI bibliographic databases have been analyzed in this review.

Results and discussion. The published data indicate the positive effect of bifidobacteria on human health, starting from a direct effect inside the gastrointestinal tract, moving to modulating the immune system and, in general, the systemic effect of probiotics on the organism by changing the level of various mediators. Probiotic strains of *Enterococcus faecium* contribute to the preservation and growth of endogenous species of bifidobacteria and lactobacilli. Additional intake, as well as stimulation of the growth and activity of probiotic strains in the intestine can be considered as a potential approach to combating foodborne intestinal pathogens, to the treatment of lactase deficiency and irritable bowel syndrome.

Conclusion. The inclusion of probiotics in the complex therapy of lactase deficiency, irritable bowel syndrome, as well as antibiotic-associated diarrhea is pathogenetically substantiated.

Keywords: probiotics, intestinal microbiota, anti-inflammatory effect, lactase deficiency, antibiotic-associated diarrhea, irritable bowel syndrome, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*

Накапливается все больше доказательств возможности пробиотических организмов оказывать потенциальное лечебное воздействие на организм человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) и Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (ISAPP), пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью» [1]. Наиболее часто в качестве пробиотических микроорганизмов используют *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacteria* [2]. *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium longum* представляют собой естественные симбиотические бактерии, населяющие желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Бифидобактерии отвечают за продукцию ряда полезных метаболитов,

включая короткоцепочечные жирные кислоты и бактериоцины. Методы оценки состава и функциональности кишечной микробиоты прошли путь от классических бактериологических исследований до современных омиксных подходов, основанных на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики. Представители рода *Bifidobacterium* были идентифицированы как классические обитатели человеческого организма-хозяина. Этот род тщательно изучен, изменения в видовом составе, разнообразии, абсолютной или относительной численности исследованы на разных этапах жизни и при некоторых заболеваниях [3]. Пробиотики способны улучшать состояние микробиома кишечника человека за счет своей способности подавлять рост условно-патогенных бактерий. К внекишечным эффектам пробиотиков относят укрепление иммунитета, сни-

жение тяжести клинического проявления определенных аллергических состояний, в литературе обсуждаются антиканцерогенные свойства пробиотиков [4].

Цель данного исследования – обоснование необходимости и изучение перспектив включения пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в комплексную терапию заболеваний гастроэнтерологического профиля на основании анализа данных библиографических баз статей по медицинским наукам MEDLINE и PubMed-NCBI.

Bifidobacterium

Бактерии рода *Bifidobacterium* первоначально были выделены из стула младенцев, находящихся на грудном вскармливании, в 1899 г. Анри Тиссье. Бифидобактерии колонизируют кишечник новорожденного в течение первых дней и недель после рождения и представляют собой наиболее многочисленный род бактерий, составляющий от 40 до 80% общей микробиоты кишечника у ребенка. Бифидобактерии – это грамположительные гетероферментативные анаэробные бактерии с характерной бифидной «расщепленной» формой. С возрастом изменяется преобладание разных видов бифидобактерий [5]. У младенцев обычно доминируют *B. breve* и *B. bifidum*, а у взрослых чаще встречаются *B. adolescentis*. *Bifidobacterium longum* наряду с *Bifidobacterium bifidum* доминируют во все периоды жизни, в связи с чем широко применяются в составе биологически активных добавок к пище (БАД) и лекарственных препаратов. Безопасность *Bifidobacterium* продемонстрирована физиолого-биохимическими и геномными исследованиями [6, 7].

Механизм протективного воздействия *Bifidobacterium longum* в первую очередь связан с подавлением гнилостных и патогенных микроорганизмов за счет продукции органических кислот, конкуренции с патогенами за места адгезии к стенкам слизистой ЖКТ, дезактивации токсинов, продукции бактериоцинов. Важное значение имеет участие *B. longum* в синтезе витаминов группы В, незаменимых аминокислот, короткоцепочечных жирных кислот. *B. longum* участвуют в нормализации перистальтики, изменяют адсорбционную способность слизистой и способствуют увеличению всасывания железа, кальция, неорганических фосфатов, а также витамина D (см. рисунок).

В последнее время активно изучают потенциальные связи между изменениями в микробиоте кишечника, частотой и тяжестью клинических проявлений целого ряда заболеваний [8], которые мы обсудим ниже.

Многочисленные исследования были сосредоточены на выявлении взаимосвязи между кишечной микробиотой и патогенезом синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Синдром раздраженного кишечника можно рассматривать как многофакторный синдром, в основе которого лежит целый ряд патогенетических механизмов [9]. Микробиота кишечника вмешивается в нормальное функционирование ЖКТ на различных уровнях, выступая одновременно в качестве причины и мишени нарушений перистальтики кишечника, чувствительности и передачи межклеточных сигналов, включая изменения проницаемости слизистой кишечника. С использованием культуральных методов и филогенетического микроматричного анализа продемонстрировано, что разнообразие микробиома снижается с изменением численности различных групп бактерий, а степень ва-



Механизм протективного действия бифидобактерий

The mechanism of the protective action of bifidobacteria

риабельности состава микробиоты у пациентов с СРК отлична от таковой у здоровых людей. Примерами этих модификаций при СРК являются уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий наряду с повышенным количеством аэробов по сравнению с анаэробами. В связи с вышеизложенным модуляция кишечной микробиоты при СРК при помощи приема пробиотиков рассматривается в качестве одной из терапевтических стратегий [10].

Появляется все больше свидетельств гиперактивации кишечной иммунной системы при СРК, ведущей к микровоспалению, при этом исследования демонстрируют повышенную концентрацию интерстициальных лимфоцитов слизистой оболочки, тучных клеток и энтерохромаффинных клеток, секретирующих 5-гидрокситриптамин. Микробиота кишечника влияет на воспаление слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: при язвенном колите и болезни Крона [11] в экспериментальных моделях изучено влияние микробиома на воспалительные процессы с участием сигнальных путей, опосредованных Toll-рецепторами [12]. Kuehnbacher и соавт. [13] проанализировали микробиоту кишечника у 73 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), продемонстрировав, что изменение бактериальной микрофлоры может повышать риск устойчивости к антибиотикам у этих лиц. Учитывая доказательства роли кишечной микробиоты в глубоком воспалительном процессе при ВЗК, можно предположить, что микробные антигены должны играть аналогичную роль в развитии субклинического воспаления при СРК. Согласно данным различных исследований, примерно 10% пациентов с СРК ссылаются на то, что впервые симптомы этого заболевания появились после эпизода инфекционной диареи – триггера, который может запускать изменения в нормальной микробиоте кишечника. Необходимо отметить, что существует сильная связь между СРК и предшествующим использованием антибиотиков. Помимо этого, микробиота кишечника тесно связана с экзогенными факторами, в частности с рационом питания, компоненты которого могут способствовать развитию симптоматики СРК [10, 14]. В последнее время идет активное изучение функций микробиоты, связанных с осью кишечник–мозг или осью печень–кишечник. В настоящее время на экспериментальных моделях установлено, что кишечный микробиом вырабатывает метаболиты, циркулирующие в кровеносной системе, таким образом, микробное сообщество способно влиять на обмен веществ в регионах, удаленных от кишечника, таких как мозг. Более того, микробиота продуцирует соединения, которые могут оказывать воздействие на конкретные нейронные системы, вовлеченные в ось кишечник–мозг: нейромедиаторы и нейромодуляторы, такие как дофамин, норадреналин, ацетилхолин и γ -аминомасляная кислота. Термин «ось микробиота–кишечник–мозг» в настоящее время используется для обозначения глубокой взаимосвязи между этими тремя функциональными «органами» [3, 5].

Изменение микробиоты кишечника может влиять на поведение и настроение у пациентов с СРК, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами. Повышенное соотношение *Firmicutes* : *Bacteroidetes* обнаружено у некоторых пациентов с СРК и, по-видимому, коррелирует с депрессией, тревогой и снижением качества жизни [15]. В исследованиях показано, что пробиотики, в том числе *Bifidobacterium*, способны модулировать механизмы, которые могут играть роль в патогенезе СРК, включая влияние на состав кишечной микробиоты, нарушение моторики ЖКТ, висцеральную гиперчувствительность, измененный эпителий слизистой оболочки кишки и иммунную функцию, а также на психологический стресс [15].

Установлена связь СРК с более низким содержанием в ЖКТ представителей рода *Bifidobacterium* [16]. Одно из последних исследований с применением в течение 12 нед *B. longum* ES1 продемонстрировало нормализацию консистенции стула у всех пациентов с преобладающим диарейным синдромом при СРК. У этих пациентов выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-12p70), фактора некроза опухоли α (TNF- α) [12].

В патогенезе СРК с диарейным синдромом значимую роль играет нарушение проницаемости кишечной стенки. Положительные результаты по ее снижению получены при применении *B. longum* BB536, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 в сочетании с витамином B₆ [14].

Диарея является наиболее распространенным показанием для применения пробиотиков [17]. Показана эффективность применения пробиотической смеси из 10 бактериальных штаммов с суммарной дозой 10^{10} КОЕ/сут: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W18, *Bifidobacterium longum* W51, *Enterococcus faecium* W 54, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *Lactobacillus salivarius* W24 – в профилактике диареи, вызванной *C. difficile*, во время приема ванкомицина и амоксициллина на весь период антибиотикотерапии [18]. Так, количество эпизодов антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) в голландских домах престарелых при использовании пробиотической мультиштаммовой смеси было значительно ниже, чем при их отсутствии (20 против 36%; $p=0,022$) [19]. При изучении связи состояния микробиоты кишечника пожилых людей с кластридиальной диареей выявлено снижение количества бифидобактерий у этой группы пациентов по сравнению со здоровыми лицами (контрольная группа) соответствующего возраста [19].

Систематический обзор и метаанализ (2018), включающий 31 рандомизированное клиническое исследование с участием 6851 пациента, предоставил доказательства эффективности применения пробиотиков для предотвращения кластридиальной диареи. Использование пробиотиков на срок до 1 мес является безопасным и эффективным при одновременном использовании с антибиотиками у пациентов без иммунодефицита или тяжелого истощения. Авторы указывают на необходи-

мость дальнейших исследований у госпитализированных пациентов с высоким риском развития клостридиальной диареи [20].

Активно изучается роль микробиоты в профилактике и лечении **ожирения**. Ряд исследований продемонстрировали связь более низкого количества бифидобактерий и более высокого числа энтеробактерий при ожирении; отмечается меньшее разнообразие в составе кишечной микрофлоры [6, 21]. Интересен тот факт, что у женщин, которые набирают массу тела существенно выше положенного во время беременности, колонизация *Bifidobacterium* ниже, чем у беременных с физиологической прибавкой массы тела (8,36 против 9,10 log эквивалентов генома/г кала) [22]. При этом у младенцев, рожденных матерями, у которых прибавка массы тела превысила физиологическую норму при беременности, отмечено снижение уровня бифидобактерий в кале в течение первого года жизни [22, 23].

Исследования А. Nevia и соавт. выявили более низкие уровни *Bifidobacterium* в кишечнике у пациентов с *бронхиальной астмой* [24]. Статистически значимая разница между количеством *B. longum* у здоровых детей (30,3%) и у детей с аллергическими заболеваниями: с *бронхиальной астмой* и *аллергическим дерматитом* (11,1%) – получена в исследовании Н.К. Акау (2014). Это послужило основанием для предположения о том, что *B. longum* может быть использована в качестве пробиотика для профилактики и снижения тяжести течения аллергических заболеваний [25].

Снижение количества бифидобактерий также наблюдалось при таких заболеваниях, как *муковисцидоз*, *гепатит В* и *сахарный диабет 1 и 2 типа* [26, 27].

Таким образом, при целом ряде патологических состояний наблюдается снижение уровня бифидобактерий в кишечнике. Однако остается не до конца изученной причинно-следственная связь снижения количества бифидобактерий с любым из этих патологических состояний.

Метаанализ, проведенный Wang (2016), показал, что пробиотики как у взрослых, так и у детей эффективны для уменьшения тяжести и снижения длительности течения заболевания *при вирусном поражении верхних дыхательных путей* [28]. Данные, опубликованные Капаччи и соавт. (2018) [29], подтвердили способность различных пробиотических лактопродуцирующих штаммов бактерий облегчать течение различных вирусных инфекций верхних дыхательных путей, а также снижать титры вируса Эбола и цитомегаловируса, уменьшать степень тяжести и продолжительность вирусного гастроэнтерита.

Влияние COVID-19 на микробиоту кишечника

Небольшое проведенное в Китае исследование показало, что у пациентов с COVID-19 был выявлен дисбиоз с уменьшением количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в кале [30]. Согласно статистическим данным,

58–71% пациентов с COVID-19 в Китае получали антибиотики, ААД диагностирована от 2 до 36% случаев. Обсуждается вопрос использования пребиотиков и/или пробиотиков, содержащих штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в качестве дополнительной терапии для регулирования баланса кишечной микробиоты и снижения риска вторичной инфекции у этих пациентов. В то же время возникает проблема целесообразности назначения пробиотиков из-за непредсказуемости нарушения цитокинового баланса и возможной провокации «цитокинового шторма» [31].

С целью *коррекции нарушений липидного обмена* у 38 детей с первичной гиперхолестеринемией были изучены эффекты приема пробиотического препарата, содержащего 3 штамма *Bifidobacterium* (*B. animalis subspecies lactis* MB 2409, *B. bifidum* MB 109B и *B. longum subspecies longum* BL04), на фоне диеты с ограничением насыщенных жиров. Результаты продемонстрировали снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [32].

В экспериментальных исследованиях на мышах изучены *психобиотические эффекты*: снижение уровня стресса, тревоги, влияние на депрессивное поведение. На модели неинфекционного колита показано, что *B. longum* NCC3001 обладает анксиолитическим действием за счет снижения возбудимости кишечных нейронов, активируя блуждающие пути на уровне кишечной нервной системы [33].

На модели меланомы у мышей показано, что пробиотические бифидобактерии влияют на опухолеспецифические Т-клеточные ответы: на функцию дендритных клеток и ответы Т-клеток CD8⁺, что приводит к снижению роста опухолевых клеток [34].

Лактазная недостаточность

Непереносимость лактозы (ЛН) характеризуется преимущественно наличием симптомов со стороны ЖКТ, которые возникают в результате нарушения ферментации лактозы в кишечнике, всасывание которой нарушено из-за дефицита фермента лактазы. У многих людей с мальабсорбцией лактозы клинические признаки могут отсутствовать при потреблении кисломолочных продуктов (йогуртов) и сыров, в которых лактоза частично переварена живыми бактериями закваски. Этот факт открывает возможность регулировать симптомы ЛН как с помощью пищевых продуктов, при производстве которых используются заквасочные молочнокислые бактерии, так и с помощью пробиотических микроорганизмов [35].

Наиболее частой формой является первичная ЛН. Распространенность дефицита лактазы у взрослых варьирует среди различных этнических групп и географических регионов (в соответствии с градиентом север–юг), от 5–15% в странах Северной, Центральной Европы и Северной Америки до 40% в странах Средиземноморья и 65–90% в странах Африки, Азии и Южной

Америки [36]. Вторичный дефицит лактазы вызывается различными патологическими состояниями (например, целиакия, болезнь Крона или инфекция) и процедурами (например, хирургическим вмешательством), которые оказывают влияние на слизистую тонкой кишки и вызывают потерю активности ферментов.

Врожденная ЛН характеризуется полным отсутствием активности лактазы [37]. Биопсия слизистой оболочки кишечника является «золотым стандартом» для диагностики ЛН, хотя также широко используется водородный дыхательный тест [38]. Традиционно лечение ЛН состоит из уменьшения или полного отказа от употребления молочных продуктов. Однако, поскольку молочные продукты представляют собой полноценный источник белка, кальция и ряда витаминов группы В и D, отказ от их потребления может увеличить как риск дефицита микронутриентов, так и риск возникновения патологических состояний и/или заболеваний – остеопороза и др. Предпочтительный вариант диеты – потребление безлактозных молочных продуктов [39]. Пробиотики и пребиотики представляют интерес в качестве потенциальных средств лечения ЛН. Способность регулировать микрофлору кишечника, которая способствует расщеплению лактозы, приводит к компенсации процессов в тонкой кишке. Показано, что потребление йогурта, содержащего живые бактериальные культуры, нормализует процесс пищеварения и нивелирует симптомы со стороны ЖКТ у лиц с дефицитом лактазы. Йогурты с живой микрофлорой или йогуртные продукты усваиваются лучше также из-за низкого содержания в них лактозы.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований [40] показали, что прием пробиотиков на основе штаммов – представителей симбиотической микробиоты у пациентов с ЛН привел к значительному снижению частоты возникновения и выраженности спазмов в животе, продолжительности диареи, количества рвотных рефлексов, вздутия живота и/или метеоризма. Полученные клинические результаты, как и уменьшение выдыхаемого H_2 , можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, попадая в пищеварительную систему, некоторые пробиотические штаммы могут действовать как источник лактазы в кишечном тракте, увеличивая общую гидролитическую способность и ферментацию в кишечнике. Во-вторых, пробиотики оказывают антагонистическое действие на газообразующие бактерии за счет секреции антибиотикоподобных веществ-бактериоцинов, конкурентно адгезируются на слизистой оболочке и модулируют проницаемость кишечного барьера [41].

Enterococcus faecium

Впервые энтерококки были обнаружены в фекальной флоре человека в 1899 г. *Streptococcus faecalis* впервые описан в 1906 г., когда был выделен от

пациента с эндокардитом и отнесен к группе стрептококков. Позже стрептококки серогруппы D были разделены на 2 группы. Это разделение было сделано на основе исследований, демонстрирующих различия в биохимических характеристиках и отличиях в нуклеиновых кислотах (исследования гомологии ДНК-рРНК и 16S рРНК). *Streptococcus faecalis* и *Streptococcus faecium* были отнесены к самостоятельному роду *Enterococcus* [42].

Популяционная генетика и геномика показали, что существует 2 отдельные субпопуляции *E. faecium*. Первая подгруппа представляет собой комменсалы ЖКТ, которые обычно не участвуют в клинической инфекции. Вторая субпопуляция представляет собой связанные с нозокомиальным штаммом линии E1039 *E. faecium*, которые вызывают внутрибольничные вспышки и оппортунистические инфекции у госпитализированных пациентов. Присутствие этих отдельных субпопуляций было обнаружено 20 лет назад с использованием анализа полиморфизма длины амплифицированных фрагментов [43].

Следует отметить, что бактерии рода *Enterococcus* не разрешены для применения в составе пробиотических пищевых продуктов и БАД к пище в Российской Федерации и странах – членах ЕАЭС, согласно Приложению 5 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) и Приложению 7 к техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011), а также ФАО/ВОЗ. В настоящее время они разрешены для использования только в составе лекарственных средств (иммунобиологических препаратов) в связи с высоким потенциалом развития трансмиссивной антибиотикорезистентности у бактерий данного рода [44]. Бактерии рода *Enterococcus* не включены в список QPS Европейского агентства по пищевой безопасности, из-за того что невозможно провести различие между вирулентными и авирулентными штаммами. В то же время подобные виды пробиотических микроорганизмов, хотя и не разрешены для применения в пищевой промышленности, если их безопасность на уровне конкретных штаммов и клиническая эффективность доказаны, могут быть использованы в составе медицинских препаратов для лечения и профилактики заболеваний.

Пробиотические энтерококки используются в педиатрии как средство противодействия дисбиозу и при функциональных заболеваниях кишечника, таких как СРК [45]. Применение *Enterococcus faecium* широко исследовано в педиатрической практике, включая недоношенных детей [46]. Показано, что *Enterococcus faecium* SF-68 (ENCfa-68) сохраняет и увеличивает рост эндогенных видов бифидобактерий и лактобактерий, а также снижает количество оппортунистических микроорганизмов [47].

Перспективное рандомизированное контролируемое исследование, в котором пробиотики были назначены

94 здоровым детям, посещающим детские дошкольные учреждения, показало, что применение пробиотической смеси, в состав которой входят *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 и *Enterococcus faecium* L3, снизило частоту и продолжительность эпизодов острого гастроэнтерита соответственно на 82 и 45%, а частоту и продолжительность эпизодов инфекций верхних дыхательных путей на 84 и 50%. Уровни IgA в слюне увеличились в 3 раза после 90 дней приема пробиотиков [48].

Потенциально пробиотические штаммы энтерококков проходят отбор, в том числе как по безопасности, так и по способности выделять бактериоцины – вещества, препятствующие развитию патогенов, например, на основании такой способности был отобран штамм *Enterococcus faecium* Ef79OSAU, обладающий выраженным антагонистическим эффектом в отношении листерий, и получен патент РФ на изобретение [49].

Принципы конструирования пробиотических препаратов

При конструировании пробиотических препаратов в первую очередь в состав вводятся штаммы с доказанной эффективностью. Согласно практическим рекомендациям, опубликованным Всемирной гастроэнтерологической ассоциацией, такую доказательную базу в отношении применения при ААД, а также при функциональных запорах имеют *B. longum*, при СРК – *Enterococcus faecium* [50].

ЖКТ человека представляет собой комплексную многофункциональную систему, которая подходит в качестве среды обитания конкретным организмам. *E. faecium* относится к факультативным анаэробам, колонизирует как толстую, так и тонкую кишку. Энтерококки ферментируют углеводы в молочную кислоту. Антагонистическая активность энтерококков обусловлена продукцией бактериоцинов, к которым относятся лантоцины и энтероцины. Основным ареалом обитания бифидобактерий – строгих анаэробов – являются дистальные отделы тон-

кой кишки и толстая кишка. Применение комбинации *B. longum* и *Enterococcus faecium* позволяет максимально охватить функциональные отделы ЖКТ.

Энтерококки обладают достаточно высокой способностью к адгезии, что объясняется наличием у них специальных белков-адгезинов – тейхоевых кислот в клеточной стенке. Энтерококки вида *E. faecium* являются высокоадгезивными (индекс адгезии микроорганизмов ИАМ = $4,8 \pm 0,36$) и способствуют адгезии бифидобактерий, которые в основном проявляют среднюю и слабую адгезивность (ИАМ < 4,0). Таким образом, *Enterococcus faecium* способствует сохранению и увеличению роста эндогенных видов бифидо- и лактобактерий [51].

Технологические способы, обеспечивающие эффективность

Ключевыми в определении пробиотиков являются «живые микроорганизмы». Несмотря на то что при выборе штаммов для производства пробиотических препаратов учитываются свойства, характеризующие их выживаемость, такие факторы, как высокая кислотность, пищеварительные ферменты (пепсин), соли желчных кислот, могут негативно сказаться на эффективности. При этом особое значение приобретают инновационные технологии. При производстве пробиотического препарата Бифиформ используется 3 уровня защиты. Согласно специальной технологии, пробиотические штаммы высушиваются и замораживаются в криопротектанте, что позволяет сохранить их жизнеспособность и активность. Второй уровень защиты состоит в наличии 2-слойной защитной кишечнорастворимой капсулы, предупреждающей воздействие при прохождении через ЖКТ, а входящая в состав специальная пребиотическая среда, содержащая декстрозу и лактулозу, обеспечивает активную колонизацию кишечника. Специальная первичная упаковка (алюминиевый пенал) обеспечивает сохранность продукта на протяжении всего срока годности.

Сведения об авторах

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация):

Ших Евгения Валерьевна (Evgenia V. Shikh) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования
E-mail: chih@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Махова Анна Александровна (Anna A. Makhova) – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

E-mail: annabramova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Астаповский Александр Алексеевич (Aleksander A. Astapovskiy) – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

E-mail: al.astapovskii@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

Перков Александр Владимирович (*Aleksandr V. Perkov*) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
 E-mail: sasha1971per@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5896-1419>

Литература

- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11. P. 506–514.
- Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health // *J. Transl. Med.* 2017. Vol. 15, N 1. P. 73. Epub 2017 Apr 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut bifidobacteria populations in human health and aging // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. P. 1204. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>
- Khaneghaha A.M., Abharib K., Eş I., Soares M.B., Oliveira R.B.A., Hosseinib H. et al. Interactions between probiotics and pathogenic microorganisms in hosts and foods: a review // *Trends Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 95. P. 205–218.
- Chichlowski M., Shah N., Wampler J.L., Wu S.S., Vanderhoof J.A. Bifidobacterium longum Subspecies infantis (*B. infantis*) in pediatric nutrition: current state of knowledge // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 6. P. 1581. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061581>
- Koutnikova H., Genser B., Monteiro-Sepulveda M. et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2019. Vol. 9, N 3. Article ID e017995. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>
- Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A., Vernocchi P., Dalpiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood // *Pediatr. Res.* 2014. Vol. 76. P. 2–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.49>
- Ganji-Arjenaki M., Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis and systematic review // *J. Cell. Physiol.* 2018. Vol. 233, N 3. P. 2091–2103. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25911>
- Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 48, N 10. P. 1044–1060. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15001>
- Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, N 7. P. 2219–2241. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2219>
- Aden K., Rehman A., Waschina S., Pan W.H., Walker A., Lucio M. et al. Metabolic functions of gut microbes associate with efficacy of tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 157, N 5. P. 1279–1272.e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.025> Epub 2019 Jul 18. PMID: 31326413.
- Clinical response and changes of cytokines and zonulin levels in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome treated with bifidobacterium longum ES1 for 8 or 12 weeks: a preliminary report // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, N 8. P. 2353.
- Kuehbacher T., Rehman A., Lepage P., Hellmig S., Fölsch U.R., Schreiber S. et al. Intestinal TM7 bacterial phylogenies in active inflammatory bowel disease // *J. Med. Microbiol.* 2008. Vol. 57. P. 1569–1576.
- Bonfrate L., Di Palo D.M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M. et al. Effects of Bifidobacterium longum BB536 and Lactobacillus rhamnosus HN001 in IBS patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 50. Article ID e13201.
- Martínez-González A.E., Andreo-Martínez P. The role of gut microbiota in gastrointestinal symptoms of children with ASD // *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55, N 8. P. 408. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55080408>
- Asha M.Z., Khalil S.F.H. Efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2020. Vol. 20, N 1. P. e13–e24. DOI: <https://doi.org/10.18295/squmj.2020.20.01.003>
- Дроздов В.Н., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Ших Е.В. Клиническая эффективность пробиотических штаммов родов Bifidobacterium и Lactobacillus // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 2. С. 107–115. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10021>
- Hell M., Bernhofer C., Stalzer P., Kern J.M., Claassen E. Probiotics in Clostridium difficile infection: Reviewing the need for a multistrain probiotic // *Benef. Microbes* 2013. Vol. 4. P. 39–51.
- Ma Y., Yang J.Y., Peng X., Xiao K.Y., Xu Q., Wang C. Which probiotic has the best effect on preventing Clostridium difficile-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis // *J. Dig. Dis.* 2020. Vol. 21, N 2. P. 69–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12839>
- Johnston B.C., Lytvyn L., Lo C.K., Allen S.J., Wang D., Szajewska H. et al. Microbial preparations (probiotics) for the prevention of Clostridium difficile infection in adults and children: an individual patient data meta-analysis of 6,851 participants // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2018. Vol. 39, N 7. P. 771–781. DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2018.84>. Erratum in: *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2018. Vol. 39, N 7. P. 894. PMID: 29695312.
- Mohammadi H., Ghavami A., Hadi A., Askari G., Symonds M., Miraghajani M. Effects of pro-synbiotic supplementation on anthropometric and metabolic indices in overweight or obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis // *Complement. Ther. Med.* 2019. Vol. 44. P. 269–276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.05.008>
- Taddei C.R., Cortez R.V., Mattar R., Torloni M.R., Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: a literature overview // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 80, N 2. Article ID e12993. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12993>
- Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88, N 4. P. 894–899. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>
- Hevia A., Milani C., Lopez P., Donado C.D., Cuervo A., Gonzalez S. et al. Allergic patients with long-term asthma display low levels of Bifidobacterium adolescentis // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. Article ID e0147809. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147809>
- Akay H. K., Bahar Tokman H., Hatipoglu N., Hatipoglu H., Siraneci R., Demirci M. et al. The relationship between bifidobacteria and allergic asthma and/or allergic dermatitis: a prospective study of 0–3 years-old children in Turkey // *Anaer-*

- obe. 2014. Vol. 28. P. 98–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.05.006>
26. Abdelhamid A.G., El-Masry S.S., El-DougDoug N.K. Probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains possess safety characteristics, antiviral activities and host adherence factors revealed by genome mining // EPMA J. 2019. Vol. 10, N 4. P. 337–350. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00184-z>
 27. Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J.M., Tinahones F.J., Cardona F., Soriguer F. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study // BMC Med. 2013. Vol. 11. P. 46. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46>
 28. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. P. e4509.
 29. Kanauchi O., Andoh A., Abubakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems // Curr. Pharm. Des. 2018. Vol. 24. P. 710–717.
 30. Morrow L.E., Kollef, M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 182. P. 1058–1064.
 31. Eurosurveillance Editorial Team. Latest updates on COVID-19 from the European Centre for Disease Prevention and Control // Euro Surveill. 2020. Vol. 25, N 6. Article ID 2002131.
 32. Guardamagna O., Amaretti A., Puddu P.E., Raimondi S., Abello F., Cagliero P. et al. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children // Nutrition. 2014. Vol. 30. P. 831–836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.01.014>
 33. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X. et al. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication // Neurogastroenterol. Motil. 2011. Vol. 23. P. 1132–1139. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>
 34. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M. et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // Science. 2015. Vol. 350. P. 1084–1089. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
 35. Leis R., de Castro M.J., de Lamas C., Pic ns R., Couce M.L. Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: a systematic review of controlled trials // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 5. P. 1487. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051487> PMID: 32443748; PMCID: PMC7284493.
 36. Silberman E.S., Jin J. Lactose intolerance // JAMA. 2019. Vol. 322. P. 1620. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9608>
 37. Szilagyi A., Galitsatos P., Xue X.A. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases // Nutr. J. 2016. Vol. 15. P. 67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0183-8>
 38. Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B., Belobrajdic D.P., Feng Q.J., Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 2. P. 381. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020381>
 39. Hodges J.K., Cao S., Cladis D.P., Weaver C.M. Lactose intolerance and bone health: the challenge of ensuring adequate calcium intake // Nutrients. 2019. Vol. 11. P. 718. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040718>
 40. Savaiano D.A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance // Am. J. Clin. Nutr. 2014. Vol. 99. P. 1251S–1255S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073023>
 41. Vitellio P., Celano G., Bonfrate L., Gobetti M., Portincasa P., De Angelis M. Effects of Bifidobacterium longum and Lactobacillus rhamnosus on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: a randomised, double-blind, cross-over study // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 4. P. 886. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040886>
 42. Zhou X., Willems R.J.L., Friedrich A.W., Rossen J.W.A., Bathoorn E. Enterococcus faecium: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2020. Vol. 9, N 1. P. 130. Epub 2020 Aug 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00770-1>
 43. Galloway-Pena J., Roh J.H., Latorre M., Qin X., Murray B.E. Genomic and SNP analyses demonstrate a distant separation of the hospital and community-associated clades of Enterococcus faecium // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 1. Article ID e30187.
 44. Santos D.D.S., Calaça P.R.A., Porto A.L.F., de Souza P.R.E., de Freitas N.S.A., Cavalcanti Vieira Soares M.T. What Differentiates probiotic from pathogenic bacteria? The genetic mobility of Enterococcus faecium offers new molecular insights // OMICS. 2020. Vol. 24, N 12. P. 706–713. DOI: <https://doi.org/10.1089/omi.2020.0078>
 45. Симаненков В.И., Суворов А.Н., Захаренко С.М. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотикам? // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7, № 3. С. 68–75.
 46. Феклисова Л.В. Клинико-лабораторное контролируемое исследование эффективности пробиотика со штаммом Enterococcus faecium SF-68 в лечении детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом // Врач. 2007. № 8. С. 57–61.
 47. Гончар Н.В., Алехина Л.А., Суворов А.Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 1. С. 74–78.
 48. Di Pierro F., Lo Russo P., Danza M.L., Basile I., Soardo S., Capocasale G. et al. Use of a probiotic mixture containing Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and Enterococcus faecium L3 as prophylaxis to reduce the incidence of acute gastroenteritis and upper respiratory tract infections in children // Minerva Pediatr. 2020; Jun 04. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05925-3>
 49. Щепитова Н.Е., Сычева М.В., Карташова О.Л. Скрининг штаммов энтерококков с целью разработки на их основе препаратов-пробиотиков // Вестник Оренбургского государственного университета. 2015. № 13. С. 226–233.
 50. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. 2017. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>
 51. Захарова Ю.В., Марковская А.А. Влияние адгезивной активности бактерий на их количественное содержание в кишечнике у ВИЧ-инфицированных людей // Фундаментальные исследования. 2011. № 7. С. 61–63.

References

1. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014; 11: 506–14.
2. Singh R.K., Chang H.W., Yan D., et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl

- Med. 2017; 15 (1): 73. Epub 2017 Apr 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
3. Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1204. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204>
 4. Khaneghaha A.M., Abharib K., Eş I., Soaresa M.B., Oliveira R.B.A., Hosseinib H., et al. Interactions between probiotics and pathogenic microorganisms in hosts and foods: a review. *Trends Food Sci Technol.* 2020; 95: 205–18.
 5. Chichlowski M., Shah N., Wampler J.L., Wu S.S., Vanderhoof J.A. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (B. *infantis*) in pediatric nutrition: current state of knowledge. *Nutrients.* 2020; 12 (6): 1581. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061581>
 6. Koutnikova H., Genser B., Monteiro-Sepulveda M., et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019; 9 (3): e017995. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>
 7. Putignani L., Del Chierico F., Petrucca A., Vernocchi P., Dalpiccola B. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res.* 2014; 76: 2–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.49>
 8. Ganji-Arjenaki M., Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis and systematic review. *J Cell Physiol.* 2018; 233 (3): 2091–103. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25911>
 9. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48 (10): 1044–60. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15001>
 10. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (7): 2219–41. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2219>
 11. Aden K., Rehman A., Waschina S., Pan W.H., Walker A., Lucio M., et al. Metabolic functions of gut microbes associate with efficacy of tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2019; 157 (5): 1279–2.e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.025> Epub 2019 Jul 18. PMID: 31326413.
 12. Clinical response and changes of cytokines and zonulin levels in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome treated with bifidobacterium longum ES1 for 8 or 12 weeks: a preliminary report. *J Clin Med.* 2020; 9 (8): 2353.
 13. Kuehbacher T., Rehman A., Lepage P., Hellmig S., Fölsch U.R., Schreiber S., et al. Intestinal TM7 bacterial phylogenies in active inflammatory bowel disease. *J Med Microbiol.* 2008; 57: 1569–76.
 14. Bonfrate L., Di Palo D.M., Celano G., Albert A., Vitellio P., De Angelis M., et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50: e13201.
 15. Martínez-González A.E., Andreo-Martínez P. The role of gut microbiota in gastrointestinal symptoms of children with ASD. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (8): 408. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55080408>
 16. Asha M.Z., Khalil S.F.H. Efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2020; 20 (1): e13–24. DOI: <https://doi.org/10.18295/squmj.2020.20.01.003>
 17. Drozdov V.N., Astapovsky A.A., Serebrova S.Yu., Lazareva N.B., Shikh E.V. Clinical efficacy of probiotic strains of the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020; 89 (2): 107–15. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10021> (in Russian)
 18. Hell M., Bernhofer C., Stalzer P., Kern J.M., Claassen E. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: Reviewing the need for a multistrain probiotic. *Benef Microbes* 2013; 4: 39–51.
 19. Ma Y., Yang J.Y., Peng X., Xiao K.Y., Xu Q., Wang C. Which probiotic has the best effect on preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis. *J Dig Dis.* 2020; 21 (2): 69–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12839>
 20. Johnston B.C., Lytvyn L., Lo C.K., Allen S.J., Wang D., Szajewska H., et al. Microbial preparations (probiotics) for the prevention of *Clostridium difficile* infection in adults and children: an individual patient data meta-analysis of 6,851 participants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018; 39 (7): 771–81. DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2018.84>. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018; 39 (7): 894. PMID: 29695312.
 21. Mohammadi H., Ghavami A., Hadi A., Askari G., Symonds M., Miraghajani M. Effects of pro-/synbiotic supplementation on anthropometric and metabolic indices in overweight or obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019; 44: 269–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.05.008>
 22. Taddei C.R., Cortez R.V., Mattar R., Torloni M.R., Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: a literature overview. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 80 (2): e12993. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12993>
 23. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (4): 894–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>
 24. Hevia A., Milani C., Lopez P., Donado C.D., Cuervo A., Gonzalez S., et al. Allergic patients with long-term asthma display low levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLoS One.* 2016; 11: e0147809. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147809>
 25. Akay H. K., Bahar Tokman H., Hatipoglu N., Hatipoglu H., Siraneci R., Demirci M., et al. The relationship between bifidobacteria and allergic asthma and/or allergic dermatitis: a prospective study of 0–3 years-old children in Turkey. *Anaerobe.* 2014; 28: 98–103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.05.006>
 26. Abdelhamid A.G., El-Masry S.S., El-DougDoug N.K. Probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains possess safety characteristics, antiviral activities and host adherence factors revealed by genome mining. *EPMA J.* 2019; 10 (4): 337–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00184-z>
 27. Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J.M., Tinahones F.J., Cardona F., Soriguer F., et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 2013; 11: 46. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46>
 28. Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Y., Cui Y., et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4509.
 29. Kanauchi O., Andoh A., Abubakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. *Curr Pharm Des.* 2018; 24: 710–7.
 30. Morrow L.E., Kollef, M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 1058–64.
 31. Eurosurveillance Editorial Team. Latest updates on COVID-19 from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Euro Surveill.* 2020; 25 (6): 2002131.
 32. Guardamagna O., Amaretti A., Puddu P.E., Raimondi S., Abello F., Cagliero P., et al. *Bifidobacteria* supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition.* 2014; 30: 831–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.01.014>
 33. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neu-*

- rogastroenterol Motil. 2011; 23: 1132–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>
34. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350: 1084–89. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
 35. Leis R., de Castro M.J., de Lamas C., Picáns R., Couce M.L. Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: a systematic review of controlled trials. *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1487. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051487> PMID: 32443748; PMCID: PMC7284493.
 36. Silberman E.S., Jin J. Lactose intolerance. *JAMA*. 2019; 322: 1620. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9608>
 37. Szilagyi A., Galitsatos P., Xue X.A. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J*. 2016; 15: 67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0183-8>
 38. Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B., Belobrajdic D.P., Feng Q.J., Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 381. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020381>
 39. Hodges J.K., Cao S., Cladis D.P., Weaver C.M. Lactose intolerance and bone health: the challenge of ensuring adequate calcium intake. *Nutrients*. 2019; 11: 718. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040718>
 40. Savaiano D.A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 1251S–5S. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073023>
 41. Vitellio P., Celano G., Bonfrate L., Gobetti M., Portincasa P., De Angelis M. Effects of Bifidobacterium longum and Lactobacillus rhamnosus on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: a randomised, double-blind, cross-over study. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 886. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040886>
 42. Zhou X., Willems R.J.L., Friedrich A.W., Rossen J.W.A., Bathoorn E. Enterococcus faecium: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9 (1): 130. Epub 2020 Aug 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00770-1>
 43. Galloway-Pena J., Roh J.H., Latorre M., Qin X., Murray B.E. Genomic and SNP analyses demonstrate a distant separation of the hospital and community-associated clades of Enterococcus faecium. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e30187.
 44. Santos D.D.S., Calaça P.R.A., Porto A.L.F., de Souza P.R.E., de Freitas N.S.A., Cavalcanti Vieira Soares M.T. What Differentiates probiotic from pathogenic bacteria? The genetic mobility of Enterococcus faecium offers new molecular insights. *OMICS*. 2020; 24 (12): 706–13. DOI: <https://doi.org/10.1089/omi.2020.0078>
 45. Simanenkova V.I., Suvorov A.N., Zakharenko S.M., Bochkareva A.N., Sundukova Z.R. Post-infection irritable bowel syndrome: is there place for probiotics in therapy? *Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]*. 2009; 7 (3): 68–75. (in Russian)
 46. Feklisova L.V. Clinical and laboratory controlled study of the effectiveness of a probiotic with the Enterococcus faecium SF-68 strain in the treatment of children with rotavirus gastroenteritis. *Vrach [Physician]*. 2007; (8): 57–61. (in Russian)
 47. Gonchar N.V., Alekhina L.A., Suvorov A.N. Probiotic strains of enterococci as a means of therapy and prevention of intestinal diseases in children. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2013; (1): 74–8. (in Russian)
 48. Di Pierro F., Lo Russo P., Danza M.L., Basile I., Soardo S., Capocasale G., et al. Use of a probiotic mixture containing Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and Enterococcus faecium L3 as prophylaxis to reduce the incidence of acute gastroenteritis and upper respiratory tract infections in children. *Minerva Pediatr*. 2020 Jun 04. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05925-3>
 49. Shchepitova N.E., Sycheva M.V., Kartashova O.L. Screening of enterococcal strains in order to develop probiotic preparations based on them. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Orenburg State University]*. 2015; (13): 226–33. (in Russian)
 50. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf> (in Russian)
 51. Zakharova Yu.V., Markovskaya A.A. Influence of the adhesive activity of bacteria on their quantitative content in the intestine in HIV-infected people. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Researches]*. 2011; (7): 61–3. (in Russian)

Для корреспонденции

Кытько Олеся Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: (499) 248-01-81

E-mail: kytkodoc@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Санькова М.В.¹, Кытько О.В.¹, Дыдыкина И.С.², Чиликов В.В.¹, Лаптина В.И.¹, Маркина А.Д.¹

Улучшение обеспеченности цинком как патогенетически обоснованная платформа поддержания иммунитета в период пандемии SARS-CoV-2

Zinc status improving as a pathogenetically grounded platform for maintaining immunity during SARS-CoV-2 pandemic

Sankova M.V.¹, Kytko O.V.¹, Dydykina I.S.², Chilikov V.V.¹, Laptina V.I.¹, Markina A.D.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Российская Федерация

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russian Federation

Проблема повышения иммунитета приобретает особую актуальность в условиях быстрого распространения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В настоящее время доказано, что дефицит определенных микронутриентов в рационе питания может нарушать химические, структурные и регуляторные процессы в организме, что прежде всего негативно отражается на состоянии иммунной системы. Одним из наиболее значимых эссенциальных микроэлементов, оказывающих влияние на иммунологическую резистентность, является цинк.

Цель исследования – обоснование необходимости включения цинксодержащих продуктов и комплексов в рацион питания населения в период пандемии SARS-CoV-2 на основании изучения патогенетических механизмов многообразных нарушений иммунологического статуса при недостаточности цинка в организме.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Санькова М.В., Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Чиликов В.В., Лаптина В.И., Маркина А.Д. Улучшение обеспеченности цинком как патогенетически обоснованная платформа поддержания иммунитета в период пандемии SARS-CoV-2 // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 26–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-26-39>

Статья поступила в редакцию 21.01.2021. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Sankova M.V., Kytko O.V., Dydykina I.S., Chilikov V.V., Laptina V.I., Markina A.D. Zinc status improving as a pathogenetically grounded platform for maintaining immunity during SARS-CoV-2 pandemic. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition], 2021; 90 (2): 26–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-26-39> (in Russian)

Received 21.01.2021. **Accepted** 11.03.2021.

Материал и методы. В данном обзоре проанализированы данные научных электронных библиотек КиберЛенинка, eLIBRARY.RU, поисковой системы «Академия Google», библиографических баз статей по медицинским наукам MEDLINE и PubMed-NCBI.

Результаты и обсуждение. В период пандемии SARS-CoV-2 особенно важна адекватная обеспеченность цинком, что обусловлено его противовирусным, иммунорегулирующим и антиапоптотическим эффектами. Этот элемент регулирует также выраженность цитокиновой реакции, проявляет антибактериальные свойства и способствует компенсации хронических коморбидных заболеваний, что играет особенно значимую роль для предотвращения тяжелого течения SARS-CoV-2 и повторных респираторных заболеваний. Профилактика и коррекция недостаточности цинка рассматривается как одно из значимых мероприятий в период пандемии SARS-CoV-2, направленных на повышение противовирусного и общего иммунитета, снижение системного воспалительного ответа, коррекцию гормонального и метаболического статуса.

Заключение. Патогенетически обоснованное включение цинксодержащих продуктов и комплексов в рацион питания будет способствовать повышению иммунорезистентности населения в период пандемии SARS-CoV-2.

Ключевые слова: цинк, иммунорезистентность, цинксодержащие продукты, диетические добавки, патогенетические механизмы, дефицит цинка, пандемия SARS-CoV-2

The problem of increasing immunity has become especially relevant in the conditions of the rapid spread of the new coronavirus infection SARS-CoV-2. Nowadays it has been proven that a deficiency of certain micronutrients in the diet can disrupt chemical, structural and regulatory processes in the organism, which negatively affects, first of all, the state of immune system. Zinc is one of the most significant essential trace elements affecting immunological resistance.

The aim of the study was to substantiate the need of including zinc-containing products and diet supplements in the diet of the population during the SARS-CoV-2 pandemic on the basis of the study of pathogenetic mechanisms of various disorders of the immunological status under zinc deficit.

Material and methods. This review analyzes the data from scientific electronic libraries CyberLeninka, eLIBRARY.RU, the Google Scholar databases and bibliographic medical databases MEDLINE and PubMed-NCBI.

Results and discussion. During the SARS-CoV-2 pandemic, adequate zinc supply is especially important, due to its antiviral, immunomodulatory and antiapoptotic effects. This element also regulates the severity of the cytokine response, exhibits antibacterial properties and helps to compensate for chronic comorbid diseases, which plays a particularly significant role in preventing severe SARS-CoV-2 and recurrent respiratory diseases. Prevention and correction of zinc deficiency is considered as one of the important measures during the SARS-CoV-2 pandemic, aimed at increasing antiviral and general immunity, reducing the systemic inflammatory response and correcting hormonal and metabolic status.

Conclusion. The pathogenetically substantiated inclusion of zinc-containing foods and supplements in the diet will enhance the immunity of the population during the SARS-CoV-2 pandemic.

Keywords: zinc, immune resistance, zinc-containing foods, dietary supplements, pathogenetic mechanisms, zinc deficiency, SARS-CoV-2 pandemic

Проблема повышения иммунитета приобретает особую актуальность в условиях быстрого распространения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus), характеризующейся развитием выраженного воспаления и отека воздухоносных путей, что при осложненном течении приводит к возникновению тяжелого острого респираторного синдрома [1]. В начале февраля 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было введено официальное название этой болезни – COVID-19 (COrona Vlrus Disease 2019) [2]. Входными воротами для возбудителя этого заболевания, которым

является одноцепочечный РНК-содержащий вирус, служат клетки эпителия конъюнктивы глаза, дыхательных путей, желудка и кишечника, на поверхности которых имеются рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа. Соединение вирусного сигнального белка S с этими рецепторами изменяет пространственную конфигурацию SARS-CoV-2 и обеспечивает его внедрение в клетки-мишени путем эндоцитоза [3]. На этом начальном этапе заболевания, который, как правило, проявляется легкой степенью тяжести, основное значение принадлежит неспецифическим механизмам защиты и специфическому адаптивному иммунному ответу,

позволяющим элиминировать вирус из организма. В условиях сниженного иммунного ответа развивается следующая фаза заболевания, характеризующаяся многократными репликациями новых вирионов, которые, высвобождаясь из инфицированных клеток, попадают в кровь. При этом поражению подвергаются все органы организма, клетки которых экспрессируют рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа: легкие, эндотелий сосудов, миокарда, почек, мочевого пузыря и центральной нервной системы [3, 4]. Особенно тяжелое течение, характеризующееся развитием двусторонней пневмонии, острого респираторного синдрома, полиорганной недостаточности и нарушением свертываемости крови, отмечается у больных с ослабленным иммунитетом и сопутствующими заболеваниями [2, 5].

Вторичный иммунодефицит, возникающий после перенесенной коронавирусной инфекции, становится ведущим фактором снижения адаптационных возможностей и риска возникновения серьезных бактериальных осложнений, повторных респираторных заболеваний и гриппа [6]. В этой связи одной из главных задач сохранения здоровья населения, профилактики SARS-CoV-2 и рекуррентных инфекционных заболеваний, их тяжелого течения и осложнений является коррекция функционирования иммунной системы. Показано, что одной из определяющих причин негативных изменений в состоянии иммунитета является дефицит такого микроэлемента, как цинк, который оказывает многоплановое влияние на все звенья иммунной системы [5, 7, 8]. Поэтому представляется актуальным систематический анализ научной литературы, освещающей патогенетическую взаимосвязь гипоцинкоза и снижения иммунологической реактивности, для разработки рекомендаций по оптимизации рациона питания в период пандемии COVID-19, обязательным компонентом которого должны стать содержащие цинк продукты и биологически активные добавки к пище.

Цель исследования – обоснование необходимости включения цинксодержащих продуктов и комплексов в рацион питания населения в период пандемии SARS-CoV-2 на основании изучения патогенетических аспектов многообразных нарушений иммунологического статуса при недостаточности цинка в организме.

В данном обзоре проанализированы данные научно-образовательных ресурсов научных электронных библиотек КиберЛенинка, eLIBRARY.RU, поисковой системы «Академия Google», библиографических баз статей по медицинским наукам MEDLINE и PubMed-NCBI. В ходе работы применялись структурно-логический, аксиоматический и голографический методы.

Механизмы участия цинка в поддержании иммунитета

В настоящее время доказано, что дефицит определенных микронутриентов в рационе питания может нарушать химические, структурные и регуляторные про-

цессы в организме, что прежде всего негативно отражается на состоянии его иммунной системы [9]. Одним из наиболее значимых эссенциальных биоэлементов, оказывающих влияние на иммунологическую резистентность, является цинк [10]. Особую актуальность адекватная обеспеченность этим микроэлементом приобретает в период пандемии SARS-CoV-2, в первую очередь в связи с его противовирусным и иммунорегулирующим эффектами [5, 8].

Системный анализ позволил установить, что в противовирусном иммунитете человека принимают участие 118 цинксодержащих белков, 11 из них имеют непосредственное отношение к защите против одноцепочечных РНК-вирусов, к которым относится SARS-CoV-2 [5]. Так, противовирусные белки, имеющие в своем составе фрагменты с ионами цинка – «цинковые пальцы» (Zinc-finger Antiviral Protein – ZAP-белки), способны распознавать и уничтожать РНК-содержащие вирусы, связываясь с их конкретными участками, в которых цитозин соединяется с гуанином [11]. Известно, что цинксодержащий белок «кислотный палец» (Acid Finger Protein или Zinc Finger Protein 173) в ответ на внедрение вируса активизирует сигнальный белок TBK-1 (TANK-binding Kinase-1) и продукцию интерферонов 2-го типа (IFN- β), что имеет решающее значение для инициации врожденного противовирусного иммунитета и поддержания иммунного гомеостаза [12]. IFN- β , в свою очередь, увеличивая активность NO-синтазы, повышают внутриклеточную концентрацию оксида азота, угнетающего репликацию РНК-вирусов. Кроме того, они блокируют высвобождение вирионов из клеток и стимулируют эффекторные функции моноцитов, Т-лимфоцитов, гранулоцитов и тканевых макрофагов. Повышая экспрессию убиквитинлигазы белка ISG15 (Interferon-Stimulated Gene-15), IFN- β индуцируют рецептор противовирусного врожденного иммунного ответа RIG-I (Retinoic Acid-Inducible Gene-1) белка DDX58, который распознает цитоплазматические вирусные РНК и запускает сигнальный каскад, ведущий к продукции интерферонов 1-го типа [13]. Известно, что цинк играет определяющую роль в процессе димеризации интерферонов, поэтому при недостаточности этого элемента отмечается существенное сокращение их активности [14]. Доказано, что дефицит цинка сопровождается нарушением активности В-лимфоцитов и выработки антител [10].

Белок ZC3HAV1 (Zinc finger CCCH-type AntiViral protein 1), содержащий «цинковый палец Цис-Цис-Цис-Гис», способствует разрушению белковой защиты одноцепочечных РНК-вирусов, иницируя тем самым их деградацию [15]. Легочная регназа-1 (эндорибонуклеаза), включающая домен «цинковый палец Цис-Гис-Гис-Гис», ингибирует репликацию одноцепочечных РНК-вирусов [16] и повышает местный иммунитет эпителия дыхательных путей, что препятствует развитию пневмонии [17]. Цинксодержащий белок ZFP36 (Zinc Finger Protein 36) способствует распаду вирусных мРНК,

связывая в них богатые аденилат-уридилатом участки (Adenylate/Uridylate-rich Elements – ARE), которые стабилизируют их молекулы [18].

Убиквитинлигаза белка RNF216 (Ring Finger Protein 216) и фосфогидролаза белка SAMHD1 (Human Sterile Alpha-Motif and HD-domain-containing-protein 1), имеющие в качестве кофактора ионы цинка, участвуют в расщеплении РНК-содержащих вирусов, ингибировании их репликации и коррекции активности транскрипционного фактора NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells) [5, 19, 20]. Последнее имеет особое значение для предотвращения развития «цитокинного шторма» при SARS-CoV-2 – чрезмерного нарастания уровней провоспалительных цитокинов, которое приводит к значительному повреждению легочной ткани и резкому снижению оксигенации [21]. Уменьшение и полная дезактивация сигнального каскада NF-κB также находятся под контролем цинк-зависимых никотинамидадениндинуклеотид деацетилазы, белка сиртуин-1, CD27-связывающего белка, легочной регназы-1, убиквитинлигазы белка RNF216 и фосфогидролазы белка SAMHD1 [5, 22]. В регуляции активности цитокинов участвует также цинк-содержащий белок ZFP36, который контролирует биосинтез фактора некроза опухоли альфа в макрофагах [23]. Согласно результатам исследований, сами ионы цинка в составе комплексного соединения цинка пириитона угнетают коронавирусную РНК-полимеразу, тормозя репликацию этих вирусов в культуре клеток [24]. По данным других авторов, в структуре белковых оболочек вирусов существуют сайты, связывание которых с ионами цинка может существенно изменять молекулярную поверхность капсидов и нивелировать возможность вирусов взаимодействовать с клетками человека [25, 26]. Предполагается также, что цинк может подавлять активность ангиотензин-превращающего фермента II типа [27].

Адекватная обеспеченность организма цинком важна не только для поддержания противовирусной защиты и регуляции выраженности цитокиновой реакции при коронарусной инфекции, но и для обеспечения необходимой активности клеточного звена иммунитета. В первую очередь от концентрации цинка зависит плотность популяции активных Т-лимфоцитов, снижение количества клеток которой характерно для SARS-CoV-2 и является одним из критериев тяжести этого заболевания [28]. Цинк регулирует процессы их регенерации, так как входит в состав более 100 нуклеопротеидов и является необходимой составляющей для биосинтеза и стабилизации ДНК [29]. Существуют данные, что цинк участвует в активации самофосфорилирования специфической для Т-лимфоцитов тирозинкиназы Lck (LymphoCyte Kinase), молекулы которой находятся на цитоплазматических участках корецепторов CD8⁺ и CD4⁺ Т-киллеров и Т-хелперов, что в дальнейшем активирует их в отношении вирусных частиц [10, 25].

В других исследованиях показано, что ионы цинка необходимы для трансформации протимулина в тимулин,

который в дальнейшем контролирует поэтапное созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов, существенно увеличивает их активность (Т-хелперов и Т-киллеров), что в итоге влияет на интенсивность процессов адгезии, хемотаксиса и фагоцитоза [10, 30]. Кроме того, этот нонапептидный гормон тимуса участвует в стимуляции выработки интерферонов [5, 31]. Ионы цинка не только стабилизируют структуру молекулы тимулина, но и активируют его секрецию [32], что, в свою очередь, увеличивает выработку адренокортикотропного гормона и, соответственно, глюкокортикостероидов и изменяет общую иммунную реакцию, синтез белков и энергетический обмен [25, 33, 34]. Есть данные, что функции Т-клеток находятся в прямой зависимости от окружающей их концентрации цинка [35]. Многочисленными экспериментами было доказано, что в условиях дефицита цинка отмечается сокращение массы лимфоидной ткани (тимус, лимфоузлы, селезенка, миндалины), уменьшение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, ослабление реакций гуморального и клеточного звеньев иммунитета, что увеличивает выраженность и продолжительность инфекций [36, 37]. Следует отметить, что цинк регулирует активность киназ трансмембранных протеиновых тирозинфосфатаз, принимающих участие в фосфорилировании целого каскада молекул ключевых рецепторных сигнальных путей у различных типов клеток врожденного иммунитета, в первую очередь у лейкоцитов [10].

Иммуномодулирующие эффекты ионов цинка, увеличивающие количество Т-лимфоцитов, обусловлены и их антиапоптотическим действием, связанным с ингибированием эффекторных каспаз (каспаза-3, 7, 9). Этот механизм осуществляется через цинк-зависимый домен белка XIAP (X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein), который блокирует эти цистеинсодержащие протеазы и уменьшает вызванную вирусом и другими причинами апоптотическую гибель Т-клеток [38, 39]. Ряд авторов предполагает, что цинк повышает устойчивость лимфоцитов к апоптозу за счет снижения уровня ускоряющего апоптоз белка Вах, увеличивая тем самым индекс их выживаемости или соотношение внутриклеточного белкового фактора Bcl-2 и белка Вах [40]. Антиапоптотическое действие цинка имеет существенное значение в поддержании длительного существования антиген-специфических клонов, ответственных за формирование иммунологической памяти. Было установлено, что ионы цинка являются также важными факторами защиты и клеток легочного эпителия при воспалительных процессах [41]. Цинк принимает участие во всех процессах усиленного клеточного деления, в частности он необходим для G2-фазы и активации ДНК-полимеразы α [42].

Цинк проявляет антибактериальные свойства, что приобретает особое значение для профилактики бактериальных осложнений во время вирусных инфекций, в том числе при SARS-CoV-2. Клетки врожденной иммунной системы, особенно нейтрофилы, моноциты и макрофаги,

первыми сталкиваются с вторгающимися патогенами [10]. Было установлено целенаправленное накопление цинка в фагосомах макрофагов в течение нескольких часов после инфицирования их *Mycobacterium tuberculosis*, которое приводило к нарушению внутриклеточного роста этих бактерий [45]. Внутриклеточный приток цинка в иммунные клетки может возникать при возбуждении Toll-подобных рецепторов (TLR) [10]. Согласно результатам других авторов, нейтрофилы модулируют внутриклеточную концентрацию цинка для снижения вирулентности и жизнеспособности таких бактерий, как *Streptococcus pyogenes* [46]. Есть данные, свидетельствующие о том, что цинк также ингибирует ключевые ферменты гликолиза *Streptococcus pyogenes* (фосфофруктокиназы и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы), что нарушает рост и размножение бактерий. Кроме того, авторами было показано, что цинк, угнетая фосфоглюкомутазу, существенно снижает вирулентность этих стрептококков за счет снижения биосинтеза их капсул [47]. Экспериментальными исследованиями доказано, что цинк блокирует поверхностный антиген *Streptococcus pneumoniae* A, ответственный за транспорт необходимого бактериям марганца. Невозможность поглощения этого элемента пневмококком делает его подверженным окислительному стрессу и цитолизу нейтрофилами [48]. Выявленное противомикробное действие цинксодержащих добавок было доказано и в плотной, и в жидкой питательных средах на таких тест-культурах, как грамположительные кокки семейства *Staphylococcus*, грамотрицательные кокки семейства *Escherichia* и дрожжеподобные грибы рода *Candida* [25].

Дефицит цинка приводит к развитию и/или декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, которые являются патофизиологической причиной более тяжелого течения всех вирусных инфекций, в том числе и SARS-CoV-2 [49]. Цинк входит в состав более 400 ферментов, принимающих участие в реализации многочисленных метаболических и физиологических реакций организма человека, с этим связано многообразие его биологической роли [5].

Одним из наиболее значимых цинксодержащих ферментов является карбоангидраза, которая находится в эритроцитах и существенно ускоряет процесс перехода углекислого газа из тканей в ион гидрокарбоната, переносимый в легкие. Способствуя выведению углекислого газа из организма, цинк является важным компонентом карбонатного буфера, поддерживающего pH в диапазоне от 7,25 до 7,35 [50]. Адекватное протекание процессов тканевого дыхания и нормализация кислотно-щелочного равновесия играет важную роль в ходе всех респираторных инфекций, особенно SARS-CoV-2 [33, 51]. Имея постоянную валентность, цинк предотвращает окисление SH-групп клеточных мембран ионами железа и меди, способствуя их стабилизации. Особое значение это имеет для форменных элементов крови и в первую очередь для эритроцитов, устойчивость мембран которых необходима для легкого прохождения через мелкую капиллярную сеть [33].

Цинк-зависимая супероксиддисмутаза является антиоксидантным ферментом, который защищает организм от высокотоксичных активных форм кислорода [29]. Сниженная в условиях дефицита цинка активность антиоксидантной системы становится причиной развития хронического окислительного стресса и повреждения мембран иммунцитов, что играет определяющую роль в снижении иммунорезистентности организма, патогенезе хронических заболеваний и более тяжелого течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [5].

Важно отметить, что цинк играет значимую роль в модуляции гемостаза, действуя как эффектор коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза [43], а это имеет важное значение, так как SARS-CoV-2 сопровождается выраженным повышением свертываемости крови, которое может определять течение этого заболевания и его прогноз [44].

Цинк относится к определяющим регуляторным факторам биосинтеза анаболических гормонов организма, играющих важную роль в активировании иммунных реакций и в восстановительных процессах во время вирусных инфекций. От него зависит активность и депонирование гормонов нейрогипофиза, надпочечников, щитовидной и половых желез [52]. Цинк регулирует внутриклеточное накопление, стабилизацию и активацию гормонов нейрогемального органа. Все рецепторы стероидных гормонов имеют в своем составе домен, взаимодействующий с ДНК, который не может быть активирован в отсутствие ионов цинка. Благодаря этому металлу в β -клетках внутри секреторных везикул может депонироваться инсулин, при этом 2 иона цинка координируют 6 мономеров инсулина с образованием гексамерной структуры [53]. Дестабилизация биологически активной молекулы инсулина, возникающая в условиях дефицита цинка, приводит к инсулинорезистентности и постепенному развитию сахарного диабета 2 типа, одному из наиболее опасных коморбидных заболеваний, осложняющих течение SARS-CoV-2 [54].

Следует отметить, что цинк-зависимая малатдегидрогеназа является ключевым ферментом цикла Кребса – общего пути преобразования органических веществ и источника энергии для потребностей и обмена веществ всех клеток [14]. Недостаток цинка, необходимого для нормального протекания реакций цикла Кребса, может привести к серьезным проблемам нарушения тканевого дыхания и энергообеспечения, что существенно осложнит течение инфекционных заболеваний, в частности SARS-CoV-2 [55].

Пищевые источники цинка

Источником цинка для человека являются пищевые продукты и содержащие этот микроэлемент комплексы, выпускаемые в основном в виде биологически активных (диетических) добавок к пище [9]. Недостаточная

обеспеченность этим микроэлементом является актуальной проблемой современного общества, так как она наблюдается у большей части населения России, Западной Европы, США, Китая и Индии [7, 30, 31, 56, 57]. С возрастом отмечается прогрессирующее нарушение всасывания цинка и его ускоренное выведение, поэтому к 46 годам происходит значимое снижение его содержания, которое достигает минимальных показателей у лиц старше 55 лет [58]. В пожилом и старческом возрастных периодах могут наблюдаться «элементные дыры», представляющие собой выраженный дефицит эссенциальных микроэлементов, в том числе и цинка [36, 57, 58]. Интересен тот факт, что уровень белков, участвующих в транспорте цинка, максимален у молодых людей, а с возрастом их концентрация в сердце, печени и других органах существенно снижается, при этом уменьшается и их функциональная активность [58]. В этой связи важно напомнить, что тяжелое течение SARS-CoV-2 в большей степени характерно именно для пожилых пациентов [5, 59].

Установлено, что по распространенности цинк является вторым после железа микроэлементом в организме человека: его общее количество достигает 2–4 г, что практически в 2 раза меньше содержания железа и в 10–20 раз больше количества меди [10]. Более половины поступающего с пищей цинка (до 65%) всасывается в двенадцатиперстной кишке. В крови концентрация этого микроэлемента, находящегося преимущественно в эритроцитах, составляет 7–8 мг/л [14]. Транспорт цинка в плазме крови в первую очередь осуществляется альбумином (~60%) [33]. В печени цинк необходим для биосинтеза основных цинксодержащих белков и ферментов. Внутри клеток организма транспорт этого элемента осуществляется с помощью металлотионеинов – плейотропных низкомолекулярных белков, богатых цистеином [60].

Основным фактором в реализации адекватных ответных иммунных реакций является достаточное поступление в организм цинка. Ежедневная потребность в этом элементе зависит от пола, возраста, состояния организма и сопутствующих заболеваний [7]. Потребность в цинке возрастает у вегетарианцев и веганов, исключаящих из рациона питания продукты животного происхождения [31, 61]. Пересмотрены суточные нормы потребления цинка у спортсменов, так как интенсивные физические перегрузки повышают потребность в цинке при увеличении его потерь с потом и мочой [31]. Повышение потребности беременных и кормящих женщин в цинке обусловлено изменениями функционирования эндокринной системы, интенсификацией метаболизма, необходимостью обеспечения плода, а также потерями этого элемента при родах и с грудным молоком [62, 63]. Доказано, что уровень цинка существенно снижается при инфекционных заболеваниях, психологических и физиологических стрессах. Это объясняется тем, что элемент целенаправленно распределяется в органы и ткани для поддержания иммунологических и метаболических функций [64].

Коррекция дефицита цинка с использованием рациона питания, включающего продукты с его высоким содержанием, способна оптимизировать функцию всех органов и систем организма и служить существенной поддержкой иммунитета в период SARS-CoV-2. Питание, помогающее улучшить иммунные функции, предполагает обогащение рациона населения прежде всего таким микроэлементом, как цинк [5, 8]. Основными источниками цинка для человека являются продукты животного происхождения: мясо, яйца, различные сыры и молочные продукты (см. таблицу). Увеличение количества белка, витаминов А и В₆ в пище положительно влияет на биодоступность цинка [5, 14]. Всасываемость цинка улучшают также глутаминовая кислота, глицин, цистеин, гистидин, лактоза, а также глюкокортикостероиды и гонадотропин [65].

Хорошим источником цинка является чечевица, которая отличается его высокой биодоступностью [66]. К наиболее богатым цинком продуктам растительного происхождения относятся черника, семечки, орехи, бобовые и крупы [67], однако содержащийся в них фитин препятствует всасыванию этого микроэлемента, образуя с ним в присутствии ионов кальция нерастворимый комплекс. Адсорбцию цинка замедляют также растительные смолы, гемицеллюлоза, пектин и хелатообразующие агенты. Процесс всасывания цинка во многом зависит от присутствия в пище других минеральных веществ: кальция, железа и меди, которые конкурируют за металлотранспортные белки. Свинец и кадмий вытесняют этот элемент из организма [69]. Восполнению запасов цинка способствует потребление артезианской питьевой воды с концентрацией цинка 5 мг/л [70].

Причины и последствия недостатка цинка

Отрицательным баланс цинка становится при недостаточном поступлении этого элемента с пищевыми продуктами, особенно в условиях его нарушенного всасывания и усиленной экскреции. Основной причиной дефицита цинка у человека является его сниженная биодоступность в результате мальнутриции и/или мальабсорбции [7, 31]. Первичное нарушение всасывания цинка встречается редко и наблюдается при наследственном синдроме Брандта – аутосомно-рецессивном заболевании, характеризующимся расстройством транспорта этого элемента через апикальную мембрану энтероцита. Клинические симптомы у детей при этой патологии появляются после завершения грудного вскармливания и включают характерные поражения кожи, алопецию и диарею [71]. Вторичные дисфункции усвояемости этого элемента обусловлены многочисленными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися ускоренной перистальтикой, изменениями микрофлоры, воспалением и атрофией слизистой оболочки тонкой кишки [31].

Нарушение гомеостаза цинка и формирование цинк-дефицитного состояния возможны и при заболева-

Продукты с высоким содержанием цинка [7, 56, 60, 62, 64–68]

Foods, high in Zinc [7, 56, 60, 62, 64–68]

Пищевой продукт <i>Foodstuff</i>	Содержание цинка, мг/100 г <i>Zinc content, mg/100 g</i>	Пищевой продукт <i>Foodstuff</i>	Содержание цинка, мг/100 г <i>Zinc content, mg/100 g</i>
животного происхождения		растительного происхождения	
Куриные грудки отварные	7,3	Черника	10,0
Говядина отварная	7,1	Кунжутное семя	7,8
Сыр «Голландский» 45%	5,0	Тыквенные семечки	7,4
Сыр «Швейцарский», «Чеддер» 50%	4,5–4,6	Какао-порошок	6,4
Сыр «Гауда»	3,9	Кедровый орех	6,5
Сыр «Российский», «Рокфор» 50%	3,5	Семена подсолнечника (семечки)	5,3
Желток куриного яйца	3,4	Фасоль	3,2
Сыр плавленый «Фета»	2,9–3,0	Хлопья овсяные «Геркулес»	3,1
Баранина отварная	2,8	Грецкий орех, фисташки	2,6–2,8
Сыр «Камамбер», «Пармезан»	2,4–2,7	Крупа овсяная, пшеничная	2,7–2,8
Мясо индейки отварное	2,5	Горошек зеленый, чечевица	2,4
Рыба отварная	1,50	Миндаль	2,1
		Крупа гречневая (ядрица)	2,1

ниях почек, что обусловлено увеличением цинкурии и свидетельствует об экскреторном варианте недостаточности этого элемента [72]. Недостаточность цинка также может отмечаться после обширных ожогов, травм и хирургических операций [73]. Гипоцинкемия – один из побочных эффектов длительного применения гормональных контрацептивов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, натрия вальпроата, этамбутола и кофеина [42].

Всемирной организацией здравоохранения, Институтом медицины США и Международной консультативной группой рекомендовано считать маркерами цинк-дефицитных состояний содержание этого микроэлемента в сыворотке крови и в волосах [68]. По данным других авторов, наиболее чувствительными методами оценки обеспеченности организма цинком является определение активности цинк-зависимых ферментов и прежде всего супероксиддисмутазы, щелочной фосфатазы, карбоангидразы, лактатдегидрогеназы, а также концентрации ретинол-связывающего белка и металлотioneина в сыворотке крови. Особенно ранним биомаркером цинк-дефицитного состояния считается уменьшение активности щелочной фосфатазы, которая напрямую зависит от биодоступности цинка, так как он является облигатной составляющей активного центра этого фермента [42]. В настоящее время широкое распространение получило определение содержания цинка в волосах [60, 74]. К наиболее распространенным лабораторным методам измерения содержания этого элемента в биологических средах человека относятся нейтронно-активационный анализ, анодная инверсионная вольтамперометрия, пламенная атомно-абсорбционная, атомно-эмиссионная, рентгено- и масс-спектрометрия [68].

Клинические симптомы недостаточности цинка – гипоцинкоза – неспецифичны и включают существен-

ное снижение иммунорезистентности, снижение толерантности к глюкозе, нарушение роста ногтей и волос, диарею, поражения кожи и заболевания глаз [31]. Устранение дефицита цинка имеет принципиальное значение для поддержки иммунитета в период пандемии SARS-CoV-2, компенсации хронических сопутствующих заболеваний, снижения риска возникновения «цитокинового шторма» и других осложнений в случае возникновения заболевания COVID-19. Иммуномодулирующие, противовирусные, антибактериальные и другие регуляторные эффекты цинка указывают на целесообразность использования цинксодержащих комплексов [8].

Цинксодержащие биологически активные добавки к пище и препараты

Входящие в перечень разрешенных для использования при производстве биологически активных добавок к пище для взрослых формы цинка представлены в Приложении 7 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС. Предпочтительно использовать соли цинка с органическими кислотами (ацетат, глюконат, пиколинат, оротат, цитрат и аспарат) [75]. Органические соли цинка реже вызывают возникновение побочных реакций со стороны пищеварения, отличаются лучшей абсорбцией (50–60%) и переносимостью [5, 8]. Неорганические соединения цинка (в форме сульфата) имеют низкую биодоступность, ~10%, которая несколько возрастает при выраженном гипоцинкозе [76]. В соответствии с Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза

ЕврАзЭС дозы цинка, разрешенные для использования в составе биологически активной добавки к пище, составляют не менее 15% от рекомендуемого суточного потребления – 15 мг/сут, а суточная доза не должна превышать 25 мг.

Показано, что цинка сульфат в сочетании с ионофором цинка может улучшить результаты лечения пациентов с COVID-19 [75]. В лечебной дозе 20–45 мг/сут этот препарат рекомендован для профилактики SARS-CoV-2, особенно пожилым людям и пациентам с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа [77], так как эта группа риска в первую очередь ассоциирована с более тяжелым течением и более высокой летальностью при этом заболевании [5]. В то же время применение глюконата цинка (50 мг) в лечении амбулаторных пациентов с диагнозом COVID-19 не привело к значительному сокращению продолжительности симптомов по сравнению со стандартным лечением [78].

По данным других авторов, существенное улучшение объективных и симптоматических показателей COVID-19 отмечалось у пациентов уже после 1-го дня терапии высокими дозами цитрата цинка (23 мг элементарного цинка), глюконата цинка (23 мг) и ацетата цинка (15 мг), что способствовало более быстрому выздоровлению [79]. Анионы органических кислот облегчают транспорт цинка внутрь эпителиоцитов при участии специальных ионных каналов, что приводит к более быстрому подъему концентрации этого элемента в сыворотке крови и в клетках иммунной системы [80]. Лекарственные формы цитрата цинка в виде питьевого раствора более предпочтительны во время вирусных заболеваний, в том числе при SARS-CoV-2 [5].

Комплекс катиона цинка с двумя оротат-ионами имеет нейтральный заряд молекулы, что позволяет ей легче диффундировать через мембрану клеток. Оротовая кислота оказывает кардиопротекторное действие, активно стимулируя метаболические и регенеративные процессы, что выражается в значимом повышении устойчивости кардиомиоцитов к стрессовым воздействиям [81], играет важную роль во время тяжелых вирусных инфекций, к которым относится SARS-CoV-2. Большое значение в период пандемии COVID-19 имеет применение цинка аспартата, основными показаниями для которого являются комплексная терапия иммунодефицитных состояний и хронической дыхательной недостаточности. В ряде исследований было показано модулирующее действие цинка на антибиотики в отношении *S. aureus*, *S. haemolyticus* и *P. aeruginosa* [82].

Хелат цинка с пиколиновой кислотой существенно улучшает его всасывание и ассимиляцию организмом в сравнении с другими органическими солями цинка. Это соединение усваивается даже в условиях пониженной кислотности, что важно для лиц старше 40 лет. Цинка пиколинат способствует нормализации гормонального баланса [83]. К диетическим добавкам цинка с хорошей биодоступностью относится комплекс цинка с ферментализатом белка, обогащенная этим микро-



Механизмы участия цинка в поддержании иммунитета

Mechanisms of zinc function in sustaining immunity

элементом спирулина [84]. Цинк рекомендован как одна из составляющих нутритивной поддержки пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 [85]. Цинксодержащие добавки или препараты назначаются курсами на 1–1,5 мес с проведением обязательного лабораторного и клинического контроля [8].

Заключение

Одним из наиболее значимых эссенциальных микроэлементов, оказывающих влияние на иммунологическую резистентность, является цинк. Особую актуальность адекватная обеспеченность этим микроэлементом приобретает в период пандемии SARS-CoV-2, что обусловлено его противовирусным, иммунорегулирующим и антиапоптотическим эффектами (см. рисунок). Этот элемент регулирует также выраженность цитокиновой реакции, проявляет антибактериальные свойства и способствует компенсации хронических коморбидных заболеваний, что играет особо значимую роль для предотвращения тяжелого течения SARS-CoV-2 и повторных респираторных заболеваний. Профилактика и коррекция недостатка цинка рассматривается как одно из значимых мероприятий в период пандемии SARS-CoV-2, направленных на повышение противовирусного и общего иммунитета, снижение системного воспалительного ответа и коррекцию гормонального и метаболического статуса. Высокая распространенность дефицита этого незаменимого элемента свидетельствует о целесообразности включения цинксодержащих продуктов и комплексов в рацион питания населения, что будет способствовать повышению иммунорезистентности в период пандемии SARS-CoV-2.

Сведения об авторах

Санькова Мария Вячеславовна (Maria V. Sankova) – студент Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sankov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>

Кытько Олеся Васильевна (Olesya V. Kytko) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kytkodoc@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Дыдыкина Ирина Степановна (Irina S. Dydykina) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Российская Федерация)

E-mail: Dydykina_is@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Чиликов Валерий Вячеславович (Valeriy V. Chilikov) – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: vetchilikov@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2819-0718>

Лаптина Вера Ивановна (Vera I. Laptina) – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: laptina1960@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6402-8868>

Маркина Анастасия Дмитриевна (Anastasia D. Markina) – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nastja.markina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0514-6928>

Литература

- Baloch S., Baloch M.A., Zheng T., Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic // *Tohoku J. Exp. Med.* 2020. Vol. 250, N 4. P. 271–278. DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.250.271>
- Hemmer C.J., Geerdes-Fenge H.F., Reisinger E.C. COVID-19: Epidemiologische und klinische Fakten [COVID-19: epidemiology and clinical facts] // *Radiologe.* 2020. Vol. 60, N 10. P. 893–898. [in German]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00741-y>
- Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Судебная медицина.* 2020. Т. 6, № 2. С. 8–30. DOI: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis // *Trends Immunol.* 2020. Vol. 41, N 12. P. 1100–1115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 // *Профилактическая медицина.* 2020. Т. 23, № 3. С. 131–139. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>
- Федоров Д.Н., Коростелева П.А., Зыбин Д.И., Попов М.А., Тюрина В.М., Варламов А.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений в лимфатических узлах бронхолегочной группы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (по результатам аутопсийных исследований) // *Альманах клинической медицины.* 2020. № 48. С. 37–42. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-034>
- Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition // *Nutr. Clin. Pract.* 2015. Vol. 30, N 3. P. 371–382. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533615570376>
- Kumar A., Kubota Y., Chernov M., Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19 // *Med. Hypotheses.* 2020. Vol. 144. Article ID 109848. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109848>
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопросы питания.* 2017. Т. 86, № 4. С. 113–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
- Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, N 10. P. 2222. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>
- Li M.M.H., Aguilar E.G., Michailidis E., Pabon J., Park P., Wu X. et al. Characterization of novel splice variants of zinc finger antiviral protein (ZAP) // *J. Virol.* 2019. Vol. 93, N 18. Article ID 00715-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00715-19>
- Ran Y., Zhang J., Liu L.L., Pan Z.Y., Nie Y., Zhang H.Y. et al. Autoubiquitination of TRIM26 links TBK1 to NEMO in RLR-mediated innate antiviral immune response // *J. Mol. Cell. Biol.* 2016. Vol. 8, N 1. P. 31–43. DOI: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjv068>
- Song G., Liu B., Li Z., Wu H., Wang P., Zhao K. et al. E3 ubiquitin ligase RNF128 promotes innate antiviral immunity through K63-linked ubiquitination of TBK1 // *Nat. Immunol.* 2016. Vol. 17, N 12. P. 1342–1351. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3588>
- Бережной В.В., Корнева В.В. Комплексные подходы в терапии дефицита железа, цинка, витаминов группы В у детей школьного возраста // *Современная педиатрия.* 2016. № 3. С. 45–54. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2016.75.45>
- Hayakawa S., Shiratori S., Yamato H., Kameyama T., Kitatsuji C., Kashigi F. et al. ZAPS is a potent stimulator of signaling

- mediated by the RNA helicase RIGI during antiviral responses // *Nat. Immunol.* 2011. Vol. 12, N 1. P. 37–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.1963>
16. Uehata T., Takeuchi O. Regnase-1 is an endoribonuclease essential for the maintenance of immune homeostasis // *J. Interferon Cytokine Res.* 2017. Vol. 37, N 5. P. 220–229. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2017.0001>
 17. Nakatsuka Y., Vandenbon A., Mino T., Yoshinaga M., Uehata T., Cui X. et al. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immunessystems to protect against pneumonia // *Mucosal Immunol.* 2018. Vol. 11, N 4. P. 1203–1218. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0024-5>
 18. Hausburg M.A., Doles J.D., Clement S.L., Cadwallader A.B., Hall M.N., Blackshear P.J. et al. Post-transcriptional regulation of satellite cell quiescence by TTP-mediated mRNA decay // *Elife.* 2015. Vol. 4. Article ID e03390. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.03390>
 19. Coggins S.A., Mahboubi B., Schinazi R.F., Kim B. SAMHD1 functions and human diseases // *Viruses.* 2020. Vol. 12, N 4. P. 382. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12040382>
 20. Evankovich J., Lear T., Baldwin C., Chen Y., White V., Villandre J. et al. Toll-like receptor 8 stability is regulated by ring finger 216 in response to circulating microRNAs // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020. Vol. 62, N 2. P. 157–167. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0373OC>
 21. Chen S., Bonifati S., Qin Z., St Gelais C., Wu L. SAMHD1 suppression of antiviral immune responses // *Trends Microbiol.* 2019. Vol. 27, N 3. P. 254–267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.009>
 22. Kim E.T., Roche K.L., Kulej K., Spruce L.A., Seeholzer S.H., Coen D.M. et al. SAMHD1 modulates early steps during human cytomegalovirusinfection by limiting NF- κ B activation // *Cell Rep.* 2019. Vol. 28, N 2. P. 434–448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.027>
 23. Shah S., Mostafa M.M., McWhae A., Traves S.L., Newton R. Negative feed-forward control of tumor necrosis factor (TNF) by tristetraprolin (ZFP36) is limited by the mitogen-activated protein kinase phosphatase, dual-specificity phosphatase 1 (DUSP1): implications for regulation by glucocorticoids // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol. 291, N 1. P. 110–125. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.697599>
 24. Te Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., van Hemert M.J. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6, N 11. Article ID e1001176. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
 25. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А., Лиманова О.А. Об использовании цинка и витамина С для профилактики и адьювантной терапии острых респираторных заболеваний // *Терапия.* 2017. Т. 1, № 11. С. 36–46.
 26. Read S.A., Obeid S., Ahlenstiel C., Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10, N 4. P. 696–710. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>
 27. Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., Aschner M., Gritsenko V.A., Alekseenko S.I. et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (review) // *Int. J. Mol. Med.* 2020. Vol. 46, N 1. P. 17–26. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>
 28. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019 // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 2. Article ID 137244. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
 29. Oh S.Y., Chung J., Kim M.K., Kwon S.O., Cho B.H. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 64, N 3. P. 245–252. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.148>
 30. DiSilvestro R.A., Dardenne M., Joseph E. Comparison of thymulin activity with other measures of marginal zinc deficiency // *Biol. Trace Elem. Res.* 2021. Vol. 199, N 2. P. 585–587. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02159-y>
 31. Prasad A.S. Lessons learned from experimental human model of zinc deficiency // *J. Immunol. Res.* 2020. Vol. 2020. Article ID 9207279. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9207279>
 32. Saha A.R., Hadden E.M., Hadden J.W. Zinc induces thymulin secretion from human thymic epithelial cells in vitro and augments splenocyte and thymocyte responses in vivo // *Int. J. Immunopharmacol.* 1995. Vol. 17, N 9. P. 729–733. DOI: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(95\)00061-6](https://doi.org/10.1016/0192-0561(95)00061-6)
 33. Косяра С.Д., Ливанцова Е.Н., Вараева Ю.Р., Копелев А.А., Червякова Ю.Б., Стародубова А.В. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен и цинк // *Лечебное дело.* 2019. № 1. С. 58-61. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-55-61>
 34. Martines E., Reggiani P.C., Schwerdt J.I., Goya R.G., Cónsole G. Neonatal thymulin gene therapy in nude mice: effects on the morphology of the pituitary corticotrope population // *Histol. Histopathol.* 2011. Vol. 26, N 4. P. 471–479. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-26.471>
 35. Hojyo S., Fukada T. Roles of zinc signaling in the immune system // *J. Immunol. Res.* 2016. Vol. 2016. Article ID 6762343. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6762343>
 36. Буриков А.В. Влияние различных ингредиентов питания на состояние иммунологической реактивности // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2018. № 6-1. С. 5–7.
 37. Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in infection and inflammation // *Nutrients.* 2017. Vol. 9, N 6. P. 624. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9060624>
 38. Кокарева Е.С., Морозов В.В., Станишевский Я.М., Журавлева М.А., Зубков А.В. Анализ влияния субстанций различной природы на активность каспаз (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2018. № 4. С. 29–36.
 39. Eron S.J., MacPherson D.J., Dagbay K.B., Hardy J.A. Multiple mechanisms of zinc-mediated inhibition for the apoptotic caspases-3, -6, -7, and -8 // *ACS Chem. Biol.* 2018. Vol. 13, N 5. P. 1279–1290. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00064>
 40. Fukamachi Y., Karasaki Y., Sugiura T., Itoh H., Abe T., Yamamura K. et al. Zinc suppresses apoptosis of U937 cells induced by hydrogen peroxide through an increase of the Bcl-2/Bax ratio // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 246, N 2. P. 364–369. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8621>
 41. Arentz S., Hunter J., Yang G., Goldenberg J., Beardsley J., Myers S.P. et al. Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review // *Adv. Integr. Med.* 2020. Vol. 7, N 4. P. 252–260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.009>
 42. Халиуллина С.В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы) // *Вестник современной клинической медицины.* 2013. Т. 6, № 3. С. 72–78.
 43. Vu T.T., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 109, N 3. C. 421–430. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH12-07-0465>
 44. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18, N 4. P. 844–847. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 45. Botella H., Peyron P., Levillain F., Poincloux R., Poquet Y., Brandli I. et al. Mycobacterial p(1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages // *Cell Host Microbe.* 2011. Vol. 10, N 3. P. 248–259. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.08.006>
 46. Ong C.L., Gillen C.M., Barnett T.C., Walker M.J., McEwan A.G. An antimicrobial role for zinc in innate immune defense against group A streptococcus // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 209, N 10. P. 1500–1508. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu053>
 47. Ong C.L., Walker M.J., McEwan A.G. Zinc disrupts central carbon metabolism andcapsule biosynthesis in Streptococcus pyogenes // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. Article ID 10799. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep10799>
 48. McDevitt C.A., Ogunniyi A.D., Valkov E., Lawrence M.C., Kobe B., McEwan A.G. et al. A molecular mechanism for bacterial

- susceptibility to zinc // *PLoS Pathog.* 2011. Vol. 7, N 11. Article ID e1002357. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002357>
49. Arentz S., Hunter J., Yang G., Goldenberg J., Beardsley J., Myers S.P. et al. Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review // *Adv. Integr. Med.* 2020. Vol. 7, N 4. P. 252–260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.009>
 50. Ismail I.S. The role of carbonic anhydrase in hepatic glucose production // *Curr. Diabetes Rev.* 2018. Vol. 14, N 2. P. 108–112. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399812666161214122351>
 51. Fan E, Beitler J.R., Brochard L., Calfee C.S., Ferguson N.D., Slutsky A.S., Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, N 8. P. 816–821. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0)
 52. Baltaci A.K., Mogulkoc R., Baltaci S.B. Review. The role of zinc in the endocrine system // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019. Vol. 32, N 1. P. 231–239.
 53. Li Y.V. Zinc and insulin in pancreatic beta-cells // *Endocrine.* 2014. Vol. 45, N 2. P. 178–189. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0032-x>
 54. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14, N 4. P. 303–310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
 55. Mori J., Oudit G.Y., Lopaschuk G.D. SARS-CoV-2 perturbs the renin-angiotensin system and energy metabolism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 319, N 1. P. E43–E47. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00219.2020>
 56. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Хабаров А.А., Карпучин Д.и др. Обеспеченность микро-нутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014. Т. 13, № 2. С. 5–15.
 57. Barnett J.B., Hamer D.H., Meydani S.N. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? // *Nutr. Rev.* 2010. Vol. 68, N 1. P. 30–37. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253>
 58. Горбачев А.Л., Луговая Е.А. Возрастные перестройки микро-элементной системы человека как биохимический механизм старения // *Северо-Восточный научный журнал.* 2010. № 1. С. 54–62.
 59. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients // *J. Infect.* 2020. Vol. 80, N 6. P. e14–e18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
 60. Lowe N.M. Assessing zinc in humans // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016. Vol. 19, N 5. P. 321–327. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000298>
 61. Гальченко А.В., Назарова А.М. Эссенциальные микро-и ультрамикроэлементы в питании вегетарианцев и веганов. часть 1. железо, цинк, медь, марганец // *Микроэлементы в медицине.* 2019. Т. 20, № 4. С. 14–23.
 62. McGuire E., Kam R. The roles of zinc in lactation // *Breastfeed. Rev.* 2016. Vol. 24, N 3. P. 41–48.
 63. Ota E., Mori R., Middleton P., Tobe-Gai R., Mahomed K., Miyazaki C. et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 2. CD000230. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>
 64. Ross A.C., Caballero B.H., Cousins R.J., Tucker K.L., Ziegler T.R (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease.* 11th ed. Philadelphia, PA : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2013. 1646 p.
 65. Marchan R., Cadenas C., Bolt H.M. Zinc as a multipurpose trace element // *Arch. Toxicol.* 2012. Vol. 86, N 4. P. 519–520. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0843-1>
 66. Khazaei H., Podder R., Caron C.T., Kundu S.S., Diapari M., Vandenberg A., Bett K.E. Marker-trait association analysis of iron and zinc concentration in lentil (*Lens culinaris Medik.*) seeds // *Plant Genome.* 2017. Vol. 10, N 2. DOI: <https://doi.org/10.3835/plantgenome2017.02.0007>
 67. Хабаров А.А., Будко Е.В., Лушов К.А., Горбачева Л.А., Ельцова Н.О. Цинк: актуальность и характеристики биодобавок (обзор литературы) // *Современные проблемы науки и образования.* 2012. № 3. С. 361.
 68. Gibson R.S., King J.C., Lowe N. A review of dietary zinc recommendations // *Food Nutr. Bull.* 2016. Vol. 37, N 4. P. 443–460. DOI: <https://doi.org/10.1177/0379572116652252>
 69. Елисютина О.Г., Штырбул О.В. Опыт применения цинк-содержащих препаратов в лечении АтД // *Российский алерго-логический журнал.* 2016. № 1. С. 47–51.
 70. Выговтов А.А., Малютенкова С.М. Разработка и исследование напитков функционального назначения на основе артезианской воды и лекарственного растительного сырья // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии.* 2014. Т. 2, № 4. С. 17–26.
 71. Bin B.H., Hojo S., Hara T., Takagishi T., Mishima K. et al. The role of the Slc39a family of zinc transporters in zinc homeostasis in skin // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, N 2. P. 219. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10020219>
 72. Escobedo-Monge M.F., Ayala-Macedo G., Sakihara G., Peralta S., Almaraz-Gómez A., Barrado E., Marugán-Miguelsanz J.M. Effects of zinc supplementation on nutritional status in children with chronic kidney disease: a randomized trial // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 11. P. 2671. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112671>
 73. Carver P.L. Metal ions and infectious diseases. An overview from the clinic // *Met. Ions Life Sci.* 2013. Vol. 13. P. 1–28. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_1
 74. Luo J., Mo Y., Liu M. Blood and hair zinc levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis // *Asian J. Psychiatr.* 2020. Vol. 47. Article ID 101805. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.09.023>
 75. Brown K.H., Hambidge K.M., Ranum P.; Zinc Fortification Working Group. Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs // *Food Nutr. Bull.* 2010. Vol. 31, N 1. Suppl. P. S62–S74. DOI: <https://doi.org/10.1177/15648265100311S106>
 76. Carlucci P.M., Ahuja T., Petrilli C., Rajagopalan H., Jones S., Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients // *J. Med. Microbiol.* 2020. Vol. 69, N 10. P. 1228–1234. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001250>
 77. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы // *Артериальная гипертензия.* 2020. Т. 26, № 3. С. 304–311. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311>
 78. Thomas S., Patel D., Bittel B., Wolski K., Wang Q., Kumar A. et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVIDA to Z randomized clinical trial // *JAMA Netw. Open.* 2021. Vol. 4, N 2. Article ID e210369. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
 79. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 99. P. 307–309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>
 80. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage // *JRSM Open.* 2017. Vol. 8, N 5. Article ID 2054270417694291. DOI: <https://doi.org/10.1177/2054270417694291>
 81. Трисветова Е.Л. Гомеостаз магния и старение // *Медицинские новости.* 2018. Т. 2, № 281. С. 45–50.
 82. Артюх Т.В., Соколова Т.Н., Павлюковец А.Ю., Случич О.И. Модулирующий эффект триптофана и цинка аспартата на чувствительность микроорганизмов к доксициклину // *Сборник материалов межвузовской научно-практической конференции «Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии».* Гродно : ГрГМУ, 2020. С. 16.
 83. Barrie S.A., Wright J.V., Pizzorno J.E., Kutter E., Barron P.C. Comparative absorption of zinc picolinate, zinc citrate and zinc gluconate in humans // *Agents Actions.* 1987. Vol. 21, N 1-2. P. 223–228. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01974946>

84. Зорин С.Н., Сидорова Ю.С., Зилова И.С., Мазо В.К. Комплекс цинка с ферментализатом белка селезенки свиньи - исследование *in vivo* // Вопросы питания. 2014. Т. 83, № 5. С. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2014-00050>
85. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н., Крылов К.Ю., Крюков Е.В., Луфт В.М. и др. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 // Клиническое питание и метаболизм. 2020. Т. 1, № 2. С. 56–91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>

References

- Baloch S., Baloch M.A., Zheng T., Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020; 250 (4): 271–8. DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.250.271>
- Hemmer C.J., Geerdes-Fenge H.F., Reisinger E.C. COVID-19: Epidemiologische und klinische Fakten [COVID-19: epidemiology and clinical facts]. *Radiologe.* 2020; 60 (10): 893–8. [in German]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00741-y>
- Kogan E.A., Berezovsky Y.S., Protsenko D.D., Baghdasaryan T.R., Gretsov E.M., Demura S.A. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Sudebnaya meditsina [Forensic Medicine].* 2020; 6 (2): 8–30. DOI: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30> (in Russian)
- Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41 (12): 1100–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine].* 2020; 23 (3): 131–9. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131> (in Russian)
- Fedorov D.N., Korosteleva P.A., Zybin D.I., Popov M.A., Tjurina V.M., Varlamov A.V. Morphological and immunohistochemical characteristics of changes in the bronchopulmonary lymph nodes in patients with a new COVID-19 coronavirus infection (based on autopsy results). *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2020; (48): 37–42. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-034> (in Russian)
- Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30 (3): 371–82. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533615570376>
- Kumar A., Kubota Y., Chernov M., Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 109848. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109848>
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition].* 2017; 86 (4): 113–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067> (in Russian)
- Maywald M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2222. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>
- Li M.M.H., Aguilar E.G., Michailidis E., Pabon J., Park P., Wu X., et al. Characterization of novel splice variants of zinc finger antiviral protein (ZAP). *J Virol.* 2019; 93 (18): 00715–19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00715-19>
- Ran Y., Zhang J., Liu L.L., Pan Z.Y., Nie Y., Zhang H.Y., et al. Autoubiquitination of TRIM26 links TBK1 to NEMO in RLR-mediated innate antiviral immune response. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8 (1): 31–43. DOI: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjv068>
- Song G., Liu B., Li Z., Wu H., Wang P., Zhao K., et al. E3 ubiquitin ligase RNF128 promotes innate antiviral immunity through K63-linked ubiquitination of TBK1. *Nat Immunol.* 2016; 17 (12): 1342–51. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3588>
- Berezhnoy V.V., Korneva V.V. Complex approaches to curing teenage deficiencies of iron, zinc and vitamins of B group. *Sovremennaya pediatriya [Modern Pediatrics].* 2016; (3): 45–54. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2016.75.45>
- Hayakawa S., Shiratori S., Yamato H., Kameyama T., Kitatsuji C., Kashigi F., et al. ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIGI during antiviral responses. *Nat Immunol.* 2011; 12 (1): 37–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.1963>
- Uehata T., Takeuchi O. Regnase-1 is an endoribonuclease essential for the maintenance of immune homeostasis. *J Interferon Cytokine Res.* 2017; 37 (5): 220–9. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2017.0001>
- Nakatsuka Y., Vandenbon A., Mino T., Yoshinaga M., Uehata T., Cui X., et al. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immuneseystems to protect against pneumonia. *Mucosal Immunol.* 2018; 11 (4): 1203–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0024-5>
- Hausburg M.A., Doles J.D., Clement S.L., Cadwallader A.B., Hall M.N., Blackshear P.J., et al. Post-transcriptional regulation of satellite cell quiescence by TTP-mediated mRNA decay. *Elife.* 2015; 4: e03390. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.03390>
- Coggins S.A., Mahboubi B., Schinazi R.F., Kim B. SAMHD1 functions and human diseases. *Viruses.* 2020; 12 (4): 382. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12040382>
- Evankovich J., Lear T., Baldwin C., Chen Y., White V., Villandre J., et al. Toll-like receptor 8 stability is regulated by ring finger 216 in response to circulating microRNAs. *Am J Respir Cell Mol. Biol.* 2020; 62 (2): 157–67. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0373OC>
- Chen S., Bonifati S., Qin Z., St Gelais C., Wu L. SAMHD1 suppression of antiviral immune responses. *Trends Microbiol.* 2019; 27 (3): 254–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.009>
- Kim E.T., Roche K.L., Kulej K., Spruce L.A., Seeholzer S.H., Coen D.M., et al. SAMHD1 modulates early steps during human cytomegalovirusinfection by limiting NF- κ B activation. *Cell Rep.* 2019; 28 (2): 434–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.027>
- Shah S., Mostafa M.M., McWhae A., Traves S.L., Newton R. Negative feed-forward control of tumor necrosis factor (TNF) by tristetraprolin (ZFP36) is limited by the mitogen-activated protein kinase phosphatase, dual-specificity phosphatase 1 (DUSP1): implications for regulation by glucocorticoids. *J Biol Chem.* 2016; 291 (1): 110–25. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.697599>
- Te Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., van Hemert M.J. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Moiseev V.S., Sorokina M.A., Limanova O.A. Regarding the use of zinc and vitamin C for the prevention and adjuvant therapy of acute respiratory infections. *Terapiya [Therapy].* 2017; 1 (11): 36–46. (in Russian)
- Read S.A., Obeid S., Ahlenstiel C., Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr.* 2019; 10 (4): 696–710. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>
- Skalny A.V., Rink L., Ajsuvakova O.P., Aschner M., Gritsenko V.A., Alekseenko S.I., et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (review). *Int J Mol Med.* 2020; 46 (1): 17–26. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>
- Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 2: 137244. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Oh S.Y., Chung J., Kim M.K., Kwon S.O., Cho B.H. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the

- risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64 (3): 245–52. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.148>
30. DiSilvestro R.A., Dardenne M., Joseph E. Comparison of thymulin activity with other measures of marginal zinc deficiency. *Biol Trace Elem Res.* 2021; 199 (2): 585–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02159-y>
 31. Prasad A.S. Lessons learned from experimental human model of zinc deficiency. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 9207279. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9207279>
 32. Saha A.R., Hadden E.M., Hadden J.W. Zinc induces thymulin secretion from human thymic epithelial cells in vitro and augments splenocyte and thymocyte responses in vivo. *Int J Immunopharmacol.* 1995; 17 (9): 729–33. DOI: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(95\)00061-6](https://doi.org/10.1016/0192-0561(95)00061-6)
 33. Kosyura S.D., Livantsova E.N., Varaeva Yu.R., Kopelev A.A., Chervyakova Yu.B., Starodubova A.V. Vitamin and mineral complexes containing Selenium and Zinc. *Lechebnoe delo [Medical Care]*. 2019; (1): 58–61. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-55-61> (in Russian)
 34. Martinez E., Reggiani P.C., Schwerdt J.I., Goya R.G., Cónsole G. Neonatal thymulin gene therapy in nude mice: effects on the morphology of the pituitary corticotrope population. *Histol Histopathol.* 2011; 26 (4): 471–9. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-26.471>
 35. Hojyo S., Fukada T. Roles of zinc signaling in the immune system. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 6762343. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/6762343>
 36. Burikov A.V. Influence of various food ingredients on the state of immunological reactivity. *Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk [International Journal of the Humanities and Natural Sciences]*. 2018; (6-1): 5–7 (in Russian)
 37. Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients.* 2017; 9 (6): 624. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9060624>
 38. Kokareva E.S., Morozov V.V., Stanishevskiy Ya.M., Zhuravleva M.A., Zubkov A.V. Research on the influence of various substances on caspase activity (review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Drug Development and Registration]*. 2018; (4): 29–36. (in Russian)
 39. Eron S.J., MacPherson D.J., Dagbay K.B., Hardy J.A. Multiple mechanisms of zinc-mediated inhibition for the apoptotic caspases-3, -6, -7, and -8. *ACS Chem Biol.* 2018; 13 (5): 1279–90. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00064>
 40. Fukamachi Y., Karasaki Y., Sugiura T., Itoh H., Abe T., Yamamura K., et al. Zinc suppresses apoptosis of U937 cells induced by hydrogen peroxide through an increase of the Bcl-2/Bax ratio. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 246 (2): 364–9. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8621>
 41. Arentz S., Hunter J., Yang G., Goldenberg J., Beardsley J., Myers S.P., et al. Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review. *Adv Integr Med.* 2020; 7 (4): 252–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.009>
 42. Khaliullina S.V. Clinical significance of zinc deficiency in the child (literature review). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Modern Clinical Medicine]*. 2013; 6 (3): 72–8. (in Russian)
 43. Vu T.T., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2013; 109 (3): 421–30. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH12-07-0465>
 44. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 45. Botella H., Peyron P., Levillain F., Poincloux R., Poquet Y., Brandli I., et al. Mycobacterial p(1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages. *Cell Host Microbe.* 2011; 10 (3): 248–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.08.006>
 46. Ong C.L., Gillen C.M., Barnett T.C., Walker M.J., McEwan A.G. An antimicrobial role for zinc in innate immune defense against group A streptococcus. *J Infect Dis.* 2014; 209 (10): 1500–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu053>
 47. Ong C.L., Walker M.J., McEwan A.G. Zinc disrupts central carbon metabolism and capsule biosynthesis in *Streptococcus pyogenes*. *Sci Rep.* 2015; 5: 10799. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep10799>
 48. McDevitt C.A., Ogunniyi A.D., Valkov E., Lawrence M.C., Kobe B., McEwan A.G., et al. A molecular mechanism for bacterial susceptibility to zinc. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (11): e1002357. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002357>
 49. Arentz S., Hunter J., Yang G., Goldenberg J., Beardsley J., Myers S.P., et al. Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review. *Adv Integr Med.* 2020; 7 (4): 252–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.009>
 50. Ismail I.S. The role of carbonic anhydrase in hepatic glucose production. *Curr Diabetes Rev.* 2018; 14 (2): 108–12. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399812666161214122351>
 51. Fan E., Beitler J.R., Brochard L., Calfee C.S., Ferguson N.D., Slutsky A.S., Brodie D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (8): 816–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30304-0)
 52. Baltaci A.K., Mogulkoc R., Baltaci S.B. Review. The role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci.* 2019; 32 (1): 231–9.
 53. Li Y.V. Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. *Endocrine.* 2014; 45 (2): 178–89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0032-x>
 54. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (4): 303–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
 55. Mori J., Oudit G.Y., Lopaschuk G.D. SARS-CoV-2 perturbs the renin-angiotensin system and energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 319 (1): E43–7. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00219.2020>
 56. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Kalacheva A.G., Hababpashev A., Karpuchin D., et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2014; 13 (2): 5–15. (in Russian)
 57. Barnett J.B., Hamer D.H., Meydani S.N. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev.* 2010; 68 (1): 30–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253>
 58. Gorbachev A.L., Lugovaya E.A. Age-related changes in the human microelement system as a biochemical mechanism of aging. *Severo-Vostochnyy nauchnyy zhurnal [North-Eastern Scientific Journal]*. 2010; (1): 54–62. (in Russian)
 59. Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020; 80 (6): e14–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
 60. Lowe N.M. Assessing zinc in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19 (5): 321–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000298>
 61. Gal'chenko A.V., Nazarova A.M. Essential trace and ultra-trace elements in nutrition of vegetarians and vegans. Part 1. iron, zinc, copper, manganese. *Mikroelementy v meditsine [Trace Elements in Medicine]*. 2019; 20 (4): 14–23. (in Russian)
 62. McGuire E., Kam R. The roles of zinc in lactation. *Breastfeed Rev.* 2016; 24 (3): 41–8.
 63. Ota E., Mori R., Middleton P., Tobe-Gai R., Mahomed K., Miyazaki C., et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2: CD000230. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000230.pub5>
 64. Ross A.C., Caballero B.H., Cousins R.J., Tucker K.L., Ziegler T.R. (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2013: 1646 p.

65. Marchan R., Cadenas C., Bolt H.M. Zinc as a multipurpose trace element. *Arch Toxicol.* 2012; 86 (4): 519–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0843-1>
66. Khazaei H., Podder R., Caron C.T., Kundu S.S., Diapari M., Vandenberg A., et al. Marker-trait association analysis of iron and zinc concentration in lentil (*Lens culinaris Medik.*) seeds. *Plant Genome.* 2017; 10 (2). DOI: <https://doi.org/10.3835/plantgenome2017.02.0007>
67. Khabarov A.A., Budko E.V., Lushov K.A., Gorbacheva L.A., El'tsova N.O. Zinc: topicality and characteristics of dietary supplements (review). *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2012; (3): 361–1. (in Russian)
68. Gibson R.S., King J.C., Lowe N. A review of dietary zinc recommendations. *Food Nutr Bull.* 2016; 37 (4): 443–60. DOI: <https://doi.org/10.1177/0379572116652252>
69. Elisyutina O.G., Shtyrbul O.V. Zinc preparations in atopic dermatitis treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal [Russian Allergological Journal]*. 2016; (1): 47–51. (in Russian)
70. Vytovtov A.A., Malyutenkova S.M. Research and development of functional drinks on the basis of artesian water and medicinal plant raw materials. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pishchevye i biotekhnologii [Bulletin of the South Ural State University. Series: Food and Biotechnology]*. 2014; 2 (4): 17–26. (in Russian)
71. Bin B.H., Hojyo S., Seo J., Hara T., Takagishi T., Mishima K., et al. The role of the Slc39a family of zinc transporters in zinc homeostasis in skin. *Nutrients.* 2018; 10 (2): 219. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10020219>
72. Escobedo-Monge M.F., Ayala-Macedo G., Sakihara G., Peralta S., Almaraz-Gómez A., Barrado E., Marugán-Miguelsanz J.M. Effects of zinc supplementation on nutritional status in children with chronic kidney disease: a randomized trial. *Nutrients.* 2019; 11 (11): 2671. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112671>
73. Carver P.L. Metal ions and infectious diseases. An overview from the clinic. *Met Ions Life Sci.* 2013; 13: 1–28. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_1
74. Luo J., Mo Y., Liu M. Blood and hair zinc levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2020; 47: 101805. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.09.023>
75. Brown K.H., Hambidge K.M., Ranum P.; Zinc Fortification Working Group. Zinc fortification of cereal flours: current recommendations and research needs. *Food Nutr Bull.* 2010; 31 (1 suppl): S62–74. DOI: <https://doi.org/10.1177/15648265100311S106>
76. Carlucci P.M., Ahuja T., Petrilli C., Rajagopalan H., Jones S., Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol.* 2020; 69 (10): 1228–34. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001250>
77. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Diabetes and COVID-19. How are they related? Modern control strategies. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2020; 26 (3): 304–11. (in Russian)
78. Thomas S., Patel D., Bittel B., Wolski K., Wang Q., Kumar A., et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (2): e210369. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
79. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients. *Int J Infect Dis.* 2020; 99: 307–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>
80. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open.* 2017; 8 (5): 2054270417694291. DOI: <https://doi.org/10.1177/2054270417694291>
81. Trisvetova E.L. Magnesium homeostasis and aging. *Meditsinskie novosti [Medical News]*. 2018; 2 (281): 45–50. (in Russian)
82. Artyukh T.V., Sokolova T.N., Pavlyukovets A.Yu., Sluchich O.I. Modulating effect of tryptophan and zinc aspartate on the sensitivity of microorganisms to doxycycline. In: *Sbornik materialov mezhvuzovskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy mikrobiologii, immunologii i infektologii» [Proceedings of the Interuniversity Scientific and Practical Conference «Actual Problems of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases»]*. Grodno: GrGMU, 2020: 16 (in Russian)
83. Barrie S.A., Wright J.V., Pizzorno J.E., Kutter E., Barron P.C. Comparative absorption of zinc picolinate, zinc citrate and zinc gluconate in humans. *Agents Actions.* 1987; 21 (1-2): 223–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01974946>
84. Zorin S.N., Sidorova Yu.S., Zilova I.S., Mazo V.K. Complex of zinc with enzymatic hydrolysate of pigspleen protein – in vivo investigation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; 83 (5): 58–63. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2014-00050> (in Russian)
85. Grechko A.V., Evdokimov E.A., Kotenko O.N., Krylov K.Yu., Kryukov E.V., Luft V.M., et al. Nutritional support for patients with COVID-19 coronavirus infection. *Klinicheskoe pitanie i metabolism [Clinical Nutrition and Metabolism]*. 2020; 1 (2): 56–91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278> (in Russian)

Для корреспонденции

Марченкова Лариса Александровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России
 Адрес: 121099, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32
 Телефон: (916) 604-84-29
 E-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Марченкова Л.А.¹, Макарова Е.В.², Юрова О.В.¹

Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

The role of micronutrients in the comprehensive rehabilitation of patients with the novel coronavirus infection COVID-19

Marchenkova L.A.¹, Makarova E.V.², Yurova O.V.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, г. Москва, Российская Федерация

¹ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of Ministry of Health of Russia, 121099, Moscow, Russian Federation

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russian Federation

Синдром постковидных нарушений (СПКН) – это зонтичный термин для комплекса персистирующих симптомов, которые могут развиваться у пациента после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Цель работы – систематизировать данные в отношении роли микронутриентов в терапии СПКН.

Материал и методы. Авторами проведен систематический анализ иностранных (ncbi.nlm.nih.gov) и российских (elibrary.ru) научных публикаций.

Результаты. Наиболее частые симптомы, которые могут сохраняться длительное время после перенесенной коронавирусной инфекции, можно разделить на 4 группы: 1) гипоксический синдром; 2) астенический синдром; 3) синдром психоневрологических нарушений; 4) гастроинтестинальные симптомы. Потребление достаточного количества витаминов и минеральных веществ с пищей критически необходимо для обеспечения правильного функционирования иммунной системы и поддержания функциональных резервов организма.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 40–49. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-40-49>
Статья поступила в редакцию 02.03.2021. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Marchenkova L.A., Makarova E.V., Yurova O.V. The role of micronutrients in the comprehensive rehabilitation of patients with the novel coronavirus infection COVID-19. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): С. 40–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-40-49> (in Russian)

Received 02.03.2021. **Accepted** 11.03.2021.

Оптимальное поступление витаминов D, C и E, цинка и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот с пищей также может быть полезно для профилактики инфицирования, поддержки иммунитета во время болезни COVID-19 и в комплексе реабилитации пациентов с СПКН.

Заключение. В периоде реабилитации после COVID-19 применение комплексных добавок к пище, содержащих микронутриенты, может быть рекомендовано в качестве рациональной дополнительной терапии. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить эффективные дозировки витаминов и других микронутриентов для снижения проявлений СПКН.

Ключевые слова: COVID-19, реабилитация, нутритивная поддержка, синдром постковидных нарушений, микронутриенты, витамины, минеральные вещества

Post-COVID disorders syndrome (PCDS) is an umbrella term for a complex of persistent symptoms that a patient can develop after suffering from COVID-19.

The aim of the research was to systematize data on the role of micronutrients in the treatment of PCDS.

Material and methods. The authors carried out a systematic analysis of foreign (ncbi.nlm.nih.gov) and Russian (elibrary.ru) scientific publications.

Results. The most common symptoms that can persist for a long time after a coronavirus infection can be divided into 4 groups: 1) hypoxic syndrome (respiratory and oxygen deficiency); 2) asthenic syndrome; 3) syndrome of neuropsychiatric disorders; 4) gastrointestinal symptoms. Adequate dietary intake of vitamins and mineral substances is critical for the proper functioning of the immune system and maintenance of the organism functional reserves. The optimal consumption of vitamins D, C and E, zinc and ω -3 fatty acids with ration can be useful for preventing infection, supporting immunity during COVID-19 disease and in the complex of rehabilitation of patients with PCDS.

Conclusion. Intake of dietary supplements containing complex of micronutrients can be recommended as a rational adjuvant therapy during the rehabilitation period after COVID-19. However, further research is essential to determine the effective dosage of vitamins and other micronutrients to reduce the manifestations of PCDS.

Keywords: COVID-19, rehabilitation, nutritional support, post-COVID disorders syndrome, micronutrients, vitamins, mineral elements

За прошедший 2020 г. новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала ведущей глобальной проблемой во всем мире, беспрецедентным вызовом для пациентов, врачей и систем здравоохранения. На 9 февраля 2021 г. в мире было зарегистрировано 105,4 млн случаев заболевания [1].

Новая коронавирусная инфекция опасна тем, что может приводить к развитию тяжелой пневмонии, «цитокинового шторма», синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Зачастую она требует лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии, назначения искусственной вентиляции легких, в связи с чем ассоциирована с высокой смертностью, особенно в группе лиц старше 65 лет. У 3–4% пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [2].

По прошествии года пандемии врачами и учеными собрано достаточно информации о том, что опасность для человека представляет не только острая фаза заболевания. Серьезной проблемой могут стать также последствия инфекции, которые наносят вред многим органам и системам. Синдром постковидных нарушений (СПКН) – это зонтичный термин для комплекса персистирующих симптомов, развивающихся у пациента после пере-

несенного COVID-19. Для классификации и учета этого состояния в МКБ-10 специально был введен код U09.9.

С учетом актуальности проблемы **целью** стала систематизация данных о роли микронутриентов в комплексной реабилитации СПКН.

Авторами проведен систематический анализ иностранных (ncbi.nlm.nih.gov) и российских (eLIBRARY.RU) научных публикаций.

Наиболее значимые и распространенные последствия перенесенной коронавирусной инфекции

Исследование, проведенное авторами из Испании, с участием пациентов, перенесших COVID-19, показало высокую частоту остаточных явлений (~50%) через 10–14 нед после начала заболевания. Согласно результатам исследования, в основном преобладали нетяжелые клинические симптомы: общая слабость, утомляемость, одышка, неврологические жалобы. Рентгенологические и спирометрические изменения при этом наблюдались менее чем у 25% обследованных. СПКН также был ассоциирован с высоким уровнем стресса, оцениваемым по специальным опросникам, и снижением качества жизни [3].

В среднем респираторные и неврологические симптомы исчезали через 16–18 нед после начала заболевания. Ни исходные характеристики пациентов, ни особенности течения COVID-19 не были связаны с длительностью сохранения этих симптомов в исследованной когорте пациентов, однако в группе лиц с тяжелой пневмонией независимыми факторами риска развития СПКН были большой процент поражения легких и высокая частота сердечных сокращений. Наличие почечной недостаточности и мужской пол были связаны с низкими показателями спирометрии, тогда как объем поражения легких был ассоциирован с персистирующими остаточными явлениями на рентгенограмме [3].

Доступные данные о частоте и клиническом течении СПКН немногочисленны и разнородны. В ряде исследований [4–6] использовали метод структурированного телефонного интервью. S. Halpin и соавт. провели опрос в среднем через 48 дней после выписки из больницы 100 пациентов, из них 32 проходили лечение в отделении интенсивной терапии [4]. Наиболее частым симптомом у респондентов оказалась общая слабость (встречалась в 60,3% случаев в общей группе и у 72% пациентов после терапии в реанимационном отделении) за ней следовали одышка (в 42,6 и 65,6% случаев соответственно), психологический стресс (в 23,5 и 46,9% случаев соответственно), снижение качества жизни по данным опросника EQ5D (у 45,6 и 68,8% опрошенных соответственно) [4]. M. Tenforde и соавт. обследовали группу из 292 пациентов с легким течением коронавирусной инфекции, не госпитализированных в стационар. В результате 94% из них сообщили о наличии одного или нескольких симптомов, таких как кашель (43%), усталость (35%) или одышка (29%) [5]. C. Carvalho-Schneider и соавт. показали, что в течение 2 мес после выздоровления у $\frac{2}{3}$ из 150 взрослых пациентов с легким или среднетяжелым течением COVID-19 сохранились жалобы, в основном на потерю обоняния, вкуса, одышку или общую слабость [6].

A. Carfi и соавт. [7] обследовали выборку из 143 пациентов после выписки из стационара, из них 5% какое-то время находились на искусственной вентиляции легких. В среднем через 60 дней после начала заболевания у 12,6% не было никаких симптомов, связанных с COVID-19, у 32% присутствовали 1–2 симптома, у 55% – ≥ 3 симптомов, таких как усталость (53,1%), одышка (43,4%), боль в суставах (27,3%) или боль в грудной клетке (21,7%) [7]. По данным X. Wang и соавт., при выписке из стационара у 40,4% пациентов наблюдаются остаточные симптомы, в основном кашель (29,0% случаев), утомляемость (7,6%), отделение мокроты (6,1%). Через 4 нед эти клинические проявления исчезли только у 9,1% обследованных. Остаточные явления COVID-19 спустя 4 нед после выписки из стационара ассоциировались со значимым снижением показателей качества жизни у 44,1% реконвалесцентов [8]. Группа авторов также сообщила о сохранении усталости у 52,3% пациентов через 10 нед после заболевания COVID-19, независимо от тяжести течения инфекции [9].

Относительно симптомов со стороны легких Y.-M. Zhao и соавт. [10] сообщили, что через 3 мес после выписки у 64% пациентов присутствуют патологические симптомы, у 71% – остаточные рентгенологические изменения, у 25% – снижение жизненной емкости легких. В других работах также в среднем у половины пациентов были описаны снижение жизненной емкости легких [11, 12] и слабость дыхательных мышц [11] в течение первых 3 мес после заболевания.

Таким образом, на данный момент сложно полноценно охарактеризовать клиническую картину СПКН в связи с дефицитом доказательной базы и малыми сроками наблюдений. В частности, есть потребность в формировании консенсуса о том, как классифицировать проявления в подостром периоде COVID-19, необходимо оценить, насколько устойчивы и продолжительны эти изменения и каким образом можно ускорить восстановление и реабилитацию [3].

В попытке стандартизации остаточных симптомов COVID-19 E. Amenta и соавт. [13] предложили ввести понятие подострого периода болезни, который начинается через 3 нед после появления симптомов заболевания. Кроме того, авторы предлагают классифицировать подострые проявления на 3 варианта: 1) остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции; 2) дисфункция органов и систем, которая сохраняется после выздоровления; 3) новые симптомы или синдромы, которые развиваются после бессимптомной инфекции или заболевания в легкой форме.

Очевидно, что подобная стандартизация остаточных проявлений крайне важна и может облегчить дальнейшую научную и клиническую работу. Также необходимо проведение качественных наблюдательных исследований, которые позволят оценить последствия COVID-19 и эффективность реабилитационных мероприятий по их коррекции на длительных сроках.

Однако накопленный клинический опыт уже сейчас позволяет классифицировать наиболее частые симптомы, сохраняющиеся длительное время после перенесенной коронавирусной инфекции, на 4 основные группы [14]: 1) гипоксический синдром (дыхательная и кислородная недостаточность); 2) астенический синдром (общая слабость и низкая толерантность к физическим нагрузкам); 3) синдром психоневрологических нарушений (снижение настроения, депрессия, ухудшение когнитивных способностей, аносмия, нарушения сна); 4) гастроинтестинальные симптомы (диспепсия, дисбактериоз, повышение печеночных ферментов, искажение и снижение вкусовых ощущений). Присутствие этих симптомокомплексов у пациентов, перенесших COVID-19, должно быть точкой приложения для комплексных реабилитационных программ.

Роль нутритивной поддержки в комплексной реабилитации пациентов с COVID-19

В комплекс восстановительного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, должны входить методы лечебной физкультуры, ап-

паратной физиотерапии, бальнеологические процедуры и дыхательная гимнастика. Безусловно, важной составляющей реабилитационных мероприятий для таких пациентов должна быть комплексная нутритивная поддержка. При этом коррекция нарушений питания, в том числе витаминной и микронутриентной недостаточности, играет существенную роль для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [15].

Известно, что при профилактике и лечении инфекционных заболеваний адекватное поступление микронутриентов играет важную роль в поддержании иммунитета, повышении функциональных резервов организма, уменьшении риска инфицирования, продолжительности и тяжести заболевания. В этом аспекте в научной литературе первостепенное внимание уделяется роли витаминов А, В₆, В₁₂, С, D, Е, фолиевой кислоте, а также минеральных веществ: селена, меди, цинка, железа и магния [16].

На территории РФ в целом широко распространен дефицит витамина D, магния и железа [17–19]. У 2,3–10,5% пожилых людей выявляется белково-энергетическая недостаточность [20]. При исходном дефиците микронутриентов, сниженных энергетических ресурсах, плохих адаптивных способностях организма инфицирование вирусом COVID-19 может значительно ослабить пациента. В связи с этим восполнение подобных дефицитных состояний играет важную роль в лечении СПКН, особенно у лиц старшей возрастной группы.

В период восстановления после перенесенной коронавирусной инфекции пациентам с сопутствующими заболеваниями, не требующими соблюдения специального рациона, назначают общий вариант диеты. Кроме того, данная диета может рассматриваться в качестве переходной на обычную систему питания во время выздоровления или после других лечебных диет [21].

Рекомендуется потреблять 20–30 ккал/кг в сутки в зависимости от тяжести заболевания (в соответствии с рекомендациями ESPEN – 27–30 ккал/кг в сутки для пациентов в тяжелом состоянии или имеющих сопутствующие заболевания) [21].

Согласно проекту Временных методических рекомендаций по медицинской реабилитации пациентов с болезнями органов дыхания, вызванными новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (версия 1) ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, в составе диеты для пациентов, перенесших COVID-19 и выписанных из стационара, потребность в белке меняется в зависимости от физиологического состояния. В среднем рекомендуется не менее 0,83 г белка на 1 кг массы тела, что составляет 58 г в день для взрослого человека с массой тела 70 кг (55% животного происхождения, 45% растительного). Содержание жиров должно составлять 80–85 г (30% растительные, 70% животного происхождения), 350–400 г углеводов, 1,5–2 л жидкости. Энергетическая суточная ценность – 2400–2600 ккал. Режим питания – 4–5 раз в день. В восстановительный период после перенесен-

ной коронавирусной инфекции необходимо принимать комплекс витаминов, аскорбиновую кислоту, для укрепления стенки сосудов – витамин Р.

При назначении диеты пациенту, перенесшему инфекцию COVID-19 и поступившему в стационар на реабилитацию, также необходимо учитывать коморбидный статус и выбирать диету, применяемую при данном виде патологии. Необходимо также учитывать аллергоанамнез пациента [22]. Таким пациентам может быть рекомендована консультация врача-гастроэнтеролога и/или диетолога для подбора лечебного питания с учетом диагноза, анамнеза и сопутствующей патологии [20].

Диетотерапия должна способствовать скорейшему восстановлению и повышению защитных сил организма. Из рациона питания должны быть исключены быстроусвояемые углеводы: продукты с высоким гликемическим индексом (сахар, кондитерские изделия, сладкие газированные напитки), стимуляторы аппетита (острые соусы, маринады, горчица, майонез и пр.), консервы, копчености, шоколад, а также овощи с большим содержанием грубой клетчатки (редька, редис, бобовые, хрен, чеснок и др.).

По индивидуальным показаниям можно назначать пре- и пробиотики. В частности, прием метабиотиков способствует устранению нарушений микробиома кишечника, гепатопротекторов – поддержанию структуры и функции печени. Также необходим прием витаминно-минеральных комплексов и антиоксидантов [23].

По данным зарубежных публикаций, назначение более высоких, чем рекомендовано, суточных доз пищевых веществ, таких как витамины D, С, Е, цинк и жирные кислоты ω-3, может иметь положительный эффект, потенциально снижая вирусную нагрузку SARS-CoV-2 и продолжительность госпитализации [24].

В настоящее время пандемия продолжается, в связи с чем многие люди продолжают работать удаленно и стараются минимизировать социальные контакты. В условиях длительного пребывания дома и высокой вероятности заражения общие рекомендации по поддержанию полноценного рациона могут быть экстраполированы на все население с целью поддержания иммунной системы и резистентности организма к инфекции, а также снижения рисков формирования неправильных пищевых стереотипов [25].

Данные о рекомендованных суточных дозах основных микронутриентов для лиц с СПКН, по результатам аналитического обзора литературы, представлены в таблице.

Рекомендации зарубежных авторов согласуются с клиническими рекомендациями по нутритивной поддержке пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 ведущих российских экспертов [31].

Влияние отдельных микронутриентов на течение постковидного синдрома

Витамины группы В играют ключевую роль в функционировании клеточного иммунитета, свертывающей системы крови и энергетическом обмене [26, 32]. Они

Рекомендованное суточное потребление микронутриентов для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Recommended daily intake of micronutrients for patients with new Coronavirus infection

Микронутриент <i>Micronutrient</i>	Рекомендованная доза <i>Recommended dose</i>
Витамин В ₁₂	500 мкг до 14 дней [26]
Витамин В ₆	4 мг [26]
Витамин В ₁	3 мг [26]
Витамин В ₂	3,5 мг [26]
Фолиевая кислота	1–5 мг [25]
Витамин С	1–2 г [27]
Витамин К	1 мг/кг [28]
Витамин D	2000–5000 МЕ, возможно увеличение до 10 000 МЕ сроком до 8 нед [27]
Витамин Е	200 МЕ [29]
ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты	1–3 г [30]
Магний	150 мг [21]
Цинк	30 мг [21]
Селен	200 мкг [27,29]

способствуют правильной активации иммунного ответа, снижают уровень провоспалительных цитокинов, улучшают дыхательную функцию, поддерживают целостность эндотелия, предотвращают гиперкоагуляцию и даже могут способствовать сокращению сроков пребывания в стационаре [30]. Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты может значительно ухудшить резистентность организма и, приводя к гипергомоцистеинемии, способствовать повышению выраженности воспалительной реакции [30].

В этой связи пациентам с COVID-19 предлагают использовать комплекс витаминов группы В для подавления aberrантной иммунной активации, которая может привести к «цитокиновому шторму», а также в качестве антитромботических агентов [32].

Витамин К. Антигеморрагическая функция витамина К сводится к образованию дополнительных карбоксильных групп (Gla) в факторах, которые вместе с ионами Ca²⁺ запускают процесс образования тромбина (факторы VII, II, IX, X). В связи с этим предполагается, что исходный уровень витамина К определяет тяжесть течения COVID-19 за счет его эффектов в отношении свертывающей системы крови [28].

Многими исследователями отмечено, что у пациентов с COVID-19 венозная тромбоэмболия и коагулопатия наблюдаются весьма часто и существенно влияют на показатели выживаемости. А. Dofferhoff и соавт. пришли к выводу, что оценка снижения уровня витамина К у пациентов с COVID-19 может служить показателем их состояния и значимым прогностическим фактором, а применение препаратов витамина К – одним из методов комплексного лечения [33]. Дефицит витамина К прямо коррелирует с ухудшением клинического течения COVID-19 и ускоряет развитие легочного фиброза [34].

Витамин С – мощный антиоксидант, который может инактивировать активные формы кислорода. Он восстанавливает такие антиоксиданты, как убихинон и витамин Е, стимулирует синтез интерферона и серотонина, отвечает за синтез катехоламинов и глюкокортикоидов. Витамин С снижает риск заражения вирусными инфекциями, уменьшает степень их тяжести, сокращает сроки заболевания, а также обладает антигистаминными свойствами [27].

Усиленная продукция провоспалительных цитокинов, интерлейкина (IL) -1β и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), стимулирующих дальнейшую секрецию IL-6 и IL-8, поддерживает воспалительные процессы в организме. Известно, что витамин С снижает уровень провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, и увеличивает синтез IL-10. Потребление витамина С (500 мг) в форме аскорбата кальция (буферная форма), в отличие от обычной аскорбиновой кислоты, не раздражает желудочно-кишечный тракт благодаря нейтральному pH. А использование витамина С в комплексе с флавоноидами может увеличивать секрецию IL-10 мононуклеарными клетками, что подавляет выработку IL-6, снижает активность воспаления и риск развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 [34].

Отмечено, что у пациентов с острой формой COVID-19 дополнительное назначение витамина С повышает сатурацию кислорода. Так, в клиническом случае у пациентки с развившимся ОРДС на фоне приема высоких доз витамина С удалось отменить искусственную вентиляцию легких уже через 5 дней [35].

Витамин D тесно связан с рядом факторов, определяющих тяжесть течения COVID-19, – пожилым возрастом, ожирением, мужским полом, артериальной гипертензией, проживанием в северном климате и коагулопатией. Есть ряд доказательств, что дефицит витамина D увеличивает частоту и тяжесть инфекции COVID-19. Так, у пациентов с COVID-19 и дефицитом витамина D отмечается более высокий уровень смертности, а в странах Северной Европы (Норвегия, Швеция, Исландия, Финляндия, Гренландия и Дания), для которых характерна низкая распространенность D-дефицита, наблюдается относительно невысокая смертность вследствие COVID-19 [32].

Известно, что добавки витамина D помогают снизить риск развития и тяжесть течения вирусных инфекций, в частности существует обратная зависимость между частотой инфекций верхних дыхательных путей и уровнем 25-гидроксивитамина D. Холекальциферол усиливает клеточный иммунитет и экспрессию гуморальных местных факторов, способствует дифференцировке моноцитов, увеличивая фагоцитоз бактерий [34]. Кроме того, витамин D способен модулировать адаптивный иммунный ответ, подавляя функцию Т-хелперов (Th1) и уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов IL-2 и интерферона-гамма (IFN-γ). С-реактивный белок, маркер воспаления и суррогатный маркер «цитокинового шторма», был высоко экспрессирован у пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 и коррелировал с дефицитом витамина D.

Хотя эффект витамина D при инфекции SARS-CoV-2 еще не продемонстрирован, прием добавок, содержащих витамин D, потенциально может снизить активность симптомов коронавирусной инфекции, в том числе ассоциированных с ОРДС [36].

Цинк – ключевой микроэлемент, участвующий во многих биологических процессах, включая иммунный ответ, в том числе на вирусную инфекцию. Дефицит цинка значительно повышает активность продукции провоспалительных цитокинов и приводит к нарушению функции местного иммунитета в легких за счет активации передачи сигналов рецептора IFN- γ , TNF- α и Fas, а также индукции апоптоза *in vitro* [37]. Добавки цинка увеличивают количество T- и NK-клеток и повышают экспрессию IL-2 и рецепторов IL-2, поэтому предполагается, что благодаря сочетанию иммуномодулирующих и противовирусных свойств цинк особенно важен во время инфекции COVID-19 [38].

Серия клинических случаев продемонстрировала положительное влияние высоких доз цинка на симптомы заболевания у пациентов с COVID-19. Исследования показали, что добавки цинка могут уменьшить симптомы, связанные с COVID-19. Было высказано предположение, что эти эффекты обусловлены ингибированием репликации вируса. В Австралии зарегистрировано и в настоящее время проводится клиническое исследование для определения эффективности внутривенного введения цинка у лиц с COVID-19 [37, 39].

Витамин E и микроэлемент селен являются важными компонентами антиоксидантной защиты. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что недостаток любого из этих пищевых веществ изменяет иммунные реакции и снижает резистентность к вирусной инфекции. Отмечено, что существует корреляция между уровнем селена и показателями излечения от COVID-19 в разных провинциях Китая [34]. В исследовании J. Im и соавт. у 42% пациентов с COVID-19 уровень селена был ниже порогового значения [40].

Известно, что витамин E и селен способствуют увеличению количества T-клеток, усилению ответа митогенных лимфоцитов, усилению активности NK-клеток, повышению секреции цитокинов и IL-2, снижая, таким образом, риск инфицирования. Также было показано, что прием селена и витамина E повышает сопротивляемость респираторным инфекциям [40]. Стоит отметить, что смешанные токоферолы более эффективны, чем один α -токоферол, однако несмотря на полезную роль в иммунитете существует ограниченная информация о влиянии добавок витамина E или селена на течение COVID-19 [27].

Полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω -3 включают в том числе эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты. Хорошо известно, что данные вещества оказывают благоприятное воздействие на иммунитет и блокируют воспалительный процесс. Кроме того, ω -3 жирные кислоты оказывают противовирусное действие, подавляя репликацию вируса гриппа [30]. Согласно экспертному заключению Европей-

ского общества парентерального и энтерального питания, использование ω -3 жирных кислот может улучшить сатурацию кислорода у пациентов с COVID-19. Некоторые авторы предложили с осторожностью использовать ω -3 у пациентов с COVID-19, ссылаясь на увеличение окислительного стресса и воспалительного эффекта из-за повышенной восприимчивости клеточных мембран к повреждению [30]. Но в то же время есть публикации, отмечающие, что у людей с высоким индексом ω -3 жирных кислот в крови риск умереть от COVID-19 на 75% ниже, чем у пациентов с дефицитом ω -3 жирных кислот в крови [41].

Магний. Дефицит магния ассоциируется со снижением активности иммунных клеток и усилением воспаления, в том числе за счет продукции IL-6, что является центральным элементом патологии «цитокинового шторма», связанного с COVID-19. Также известно, что магний может играть определенную роль в благоприятной взаимосвязи между уровнем витамина D и исходами COVID-19 [30]. Хотя конкретные данные об эффективности применения этого минерального вещества для профилактики или лечения коронавирусной инфекции в настоящее время отсутствуют [29], магниесодержащие добавки можно рекомендовать для повышения устойчивости организма к стрессу, а также с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений за счет свойства магния противодействовать экзатоксичности клеток и обезвреживать избыток гомоцистеина [42].

Таким образом, комплексы микронутриентов играют важную роль в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Учитывая имеющиеся данные, пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, могут быть рекомендованы такие биологически активные добавки к пище, как, например, NOW[®] Инулин-пребиотик, полисахарид с низким гликемическим индексом; NOW[®] Витамин C-500 – биодоступная форма витамина C, усиленная флавоноидами (витамин P, 10 мг); NOW[®] Витамин D3 400 ME в каплях для детей; NOW[®] ЗМА (цинк – цинк L-метионин, магний – магния аспартат, B₆ – пиридоксина гидрохлорид); NOW[®] Селениум 100 мкг из L-селенометионина (без дрожжей); NOW[®] Омега-3 Мини капсулы; NOW[®] Рыбий жир из печени трески 1000 мг и NOW[®] Три -3Д Омега, содержащая в 1 капсуле триглицеридную форму рыбьего жира, дополненную витамином D₃ 1000 ME.

Заключение

Потребление достаточного количества витаминов и минеральных веществ с пищей критически необходимо для обеспечения правильного функционирования иммунной системы и поддержания функциональных резервов организма. Фрукты, овощи, мясо, рыба, птица и молочные продукты являются хорошим источником этих микронутриентов. Оптимальное питание и потребление пищевых веществ влияет на иммунную систему через экспрессию генов, активацию клеток и модифика-

цию сигнальных молекул. Кроме того, различные пищевые ингредиенты являются детерминантами микробного состава кишечника и впоследствии формируют иммунные реакции.

Дополнительный прием витаминов D, C и E, цинка и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот может быть полезен как для профилактики инфицирования и поддержки иммунитета во время болезни COVID-19, так и в комплексе реабилитации пациентов с СПКН. В связи с этим биологически активные добавки к пище с более

высоким содержанием витаминов, микроэлементов и ряда пищевых веществ являются разумной дополнительной терапией как во время активной фазы заболевания COVID-19, так и в период реконвалесценции. Однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективных дозировок определенных микронутриентов и витаминов для снижения проявлений СПКН. Особенно актуально это для пожилых людей, имеющих повышенный риск тяжелого течения заболевания и СПКН.

Сведения об авторах

Марченкова Лариса Александровна (Larisa A. Marchenkova) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Макарова Екатерина Владимировна (Ekaterina V. Makarova) – научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: rue-royal@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Юрова Ольга Валентиновна (Olga V. Yurova) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по образовательной и научной работе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: YurovaOV@nmicrk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7626-5521>

Литература

- World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. 9 February 2021.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). 261 с.
- Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jiménez J. et al.; COVID19-ALC Research Group. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study // *J. Infect.* 2021. Vol. 82, N 3. P. 378–383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
- Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation // *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93, N 2. P. 1013–1022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C. et al.; IVY Network Investigators, CDC COVID-19 Response Team. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020. Vol. 69. P. 993–998. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignen A., Beaufils E., Bourbao-Tournois C., Laribi S. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol. 27, N 2. P. 258–263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
- Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA.* 2020. Vol. 324. P. 603–605. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Wang X., Xu H., Jiang H., Wang L., Lu C., Wei X. et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study // *QJM Mon. J. Assoc. Physicians.* 2020. Vol. 113. P. 657–665. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa178>
- Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N 11. Article ID e0240784. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
- Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B., Li Q.-Q., Xie H., Xu Q.-F. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *EclinicalMedicine.* 2020. Vol. 25. Article ID 100463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
- Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // *Respir. Res.* 2020. Vol. 21. P. 163. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
- Van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H. et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Nov 21. Article ID cial1750. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cial1750>
- Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., ElSahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Post-Acute COVID-19: An Overview and Approach to Classification // *Open Forum Infect. Dis.* 2020. Vol. 7, N 12. Article ID ofaa509. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
- Thibault R., Coëffier M., Joly F., Bohé J., Schneider S.M., Déchelette P. How the COVID-19 epidemic is challenging our practice in clinical nutrition-feeding from the field // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. Sep 16. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00757-6>
- Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Бурляева Е.А., Хотимченко С.А., Батурина А.К., Стародубова А.В. и др. COVID-19: новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 3. С. 6–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024>

16. Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J., Gómez-Zorita S., Kajarabille N., Léniz A. et al. Key aspects in nutritional management of COVID-19 patients // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, N 8. Article ID 2589. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082589>
17. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микро-нутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопросы питания.* 2017. Т. 86, № 4. С. 113–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
18. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных covid-19 // *Журнал инфектологии.* 2020. Т. 12, № 3. С. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27>
19. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М., Беляева О.Д. и др. Распространенность дефицита витамина D в северо-западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // *Остеопороз и остеопатии.* 2013. Т. 16, № 3. С. 3–7. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21223448_52045724.pdf
20. Троцюк Д.В., Медведев Д.С., Макаренко С.В., Юшкова И.Д., Лапотников А.В. Белково-энергетическая недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29629>
21. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D. et al.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection // *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, N 6. P. 1631–1638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
22. Laviano A., Koverech A., Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19) // *Nutrition.* 2020. Vol. 74. Article ID 110834. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110834>
23. Marteau P., Jacobs H., Cazaubiel M. et al. Effects of chicory inulin in constipated elderly people: a double-blind controlled trial // *J. Food Sci. Nutr.* 2011. Vol. 62, N 2. P. 164–170. DOI: <https://doi.org/10.3109/09637486.2010.527323>
24. Cervantes-Pérez E., Cervantes-Guevara G., Martínez-Soto Holguín M.C. et al. Medical nutrition therapy in hospitalized patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in a non-critical care setting: knowledge in progress // *Curr. Nutr. Rep.* 2020. Vol. 9. P. 309–315. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00337-x>
25. Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer M. Reply to «Overstated Claims of Efficacy and Safety. Comment On: Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12: 1181» // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 9. Article ID 2696. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092696>
26. Beigmohammadi M.T., Bitarafan S., Hoseindokht A. et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* 2020. Vol. 21. P. 614. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04547-0>
27. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19 // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 22. Article ID 5346. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
28. Kudelko M., Yip T.F., Hei Law G.C., Lee S.M.Y. Potential Beneficial Effects of Vitamin K in SARS-CoV-2 Induced Vascular Disease? // *Immuno.* 2021. Vol. 1. P. 17–29. DOI: <https://doi.org/10.3390/immuno1010003>
29. Jovic T.H., Ali S.R., Ibrahim N., Jessop Z.M., Tarassoli S.P., Dobbs T.D. et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 9. Article ID 2550. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092550>
30. Shakoор H., Feehan J., AlDhaheer S.A., Ali I.H., Platat C., Ismail C.L. et al. Immune boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? // *Maturitas.* 2021. Vol. 143. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
31. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н., Крылов К.Ю., Крюков Е.В., Луфт В. М. и др. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Клиническое питание и метаболизм.* 2020. Т. 1, № 2. С. 56–91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>
32. Aman F., Masood S. How Nutrition can help to fight against COVID-19 pandemic // *Pak. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 36. P. S121–S123. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2776>
33. Dofferhoff A.S.M., Piscoer I., Schurgers L.J., Visser M.P.J., van den Ouweland J.M.W., de Jong P.A. et al. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Aug 27. Article ID ciaa1258. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1258>
34. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 1. Article ID 236. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
35. Hemilä H., Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: a Meta-Analysis // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 4. Article ID 708. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040708>
36. Calder P.C. Nutrition, immunity and COVID-19 // *BMJ Nutr. Prev. Health.* 2020. Vol. 3, N 1. P. 74–92. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000085>
37. te Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J. et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6, N 11. Article ID e1001176. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
38. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 99. P. 307–309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>
39. Perera M., Khoury J., Chinni V., Bolton D., Qu L., Johnson P. et al. Randomised controlled trial for high-dose intravenous zinc as adjunctive therapy in SARS-CoV-2 (COVID-19) positive critically ill patients: trial protocol // *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, N 12. Article ID e040580. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040580>
40. Im J.H., Je Y.S., Baek J., Chung M.H., Kwon H.Y., Lee J.S. Nutritional status of patients with COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 100. P. 390–393. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
41. Asher A., Tintle N.L., Myers M., Lockshon L., Bacareza H., Harris W.S. Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: a pilot study // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2021. Vol. 166. Article ID 102250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102250>
42. Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С. и др. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика : клинические рекомендации. Санкт-Петербург : Скифия-принт, 2020. 176 с.

References

1. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. 9 February 2021.
2. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Clinical guidelines. Version 10 (02/08/2021): 261 p. (in Russian)
3. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jiménez J., et al.; COVID19-ALC Research Group. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021; 82 (3): 378–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>

4. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021; 93 (2): 1013–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
5. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., et al.; IVY Network Investigators, CDC COVID-19 Response Team. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 993–8. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
6. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A., Beauflis E., Bourbao-Tournois C., Laribi S., et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (2): 258–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
7. Carfl A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324: 603–5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
8. Wang X., Xu H., Jiang H., Wang L., Lu C., Wei X., et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2020; 113: 657–65. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa178>
9. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F., et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0240784. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
10. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B., Li Q.-Q., Xie H., Xu Q.-F., et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
11. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020; 21: 163. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
12. VandenBorst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H., et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; Nov 21: ciaa1750. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>
13. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., ElSahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Post-Acute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 (12): ofaa509. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
14. Thibault R., Coëffier M., Joly F., Bohé J., Schneider S.M., Déchelette P. How the COVID-19 epidemic is challenging our practice in clinical nutrition—feedback from the field. *Eur J Clin Nutr.* 2020; Sep 16: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00757-6>
15. Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B., Burlyayeva E.A., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Starodubova A.V., et al. COVID-19: new challenges for medical science and practical health. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020; 89 (3): 6–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024> (in Russian)
16. Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J., Gómez-Zorita S., Kajarabille N., Léniz A., et al. Key aspects in nutritional management of COVID-19 patients. *J Clin Med.* 2020; 9 (8): 2589. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082589>
17. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2017; 86 (4): 113–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067> (in Russian)
18. Karonova T.L., Andreeva A.T., Vashukova M. A. Serum 25(OH) D level in patients with COVID-19. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology].* 2020; 12 (3): 21–7. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27> (in Russian)
19. Karonova T.L., Grinyova E.N., Nikitina I.L., Tsvetkova E.V., Todieva A.M., Belyaeva O.D., et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy].* 2013; 16 (3): 3–7. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21223448_52045724.pdf (in Russian)
20. Trotsyuk D.V., Medvedev D.S., Makarenko S.V., Yushkova I.D., Lapotnikov A.V. Protein-energy deficiency in elderly and senile people. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education].* 2020; (2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29629> (in Russian)
21. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D., et al.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020; 39 (6): 1631–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
22. Laviano A., Koverech A., Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition.* 2020; 74: 110834. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110834>
23. Marteau P., Jacobs H., Cazaubiel M., et al. Effects of chicory inulin in constipated elderly people: a double-blind controlled trial. *J Food Sci Nutr.* 2011; 62 (2): 164–70. DOI: <https://doi.org/10.3109/09637486.2010.527323>
24. Cervantes-Pérez E., Cervantes-Guevara G., Martínez-Soto Holguín M.C., et al. Medical nutrition therapy in hospitalized patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in a non-critical care setting: knowledge in progress. *Curr Nutr Rep.* 2020; 9: 309–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00337-x>
25. Calder P.C., Carr A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer M. Reply to «Overstated Claims of Efficacy and Safety. Comment On: Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12: 1181». *Nutrients.* 2020; 12 (9): 2696. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092696>
26. Beigmohammadi M.T., Bitarafan S., Hoseindokht A., et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21: 614. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04547-0>
27. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules.* 2020; 25 (22): 5346. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
28. Kudelko M., Yip T.F., Hei Law G.C., Lee S.M.Y. Potential Beneficial Effects of Vitamin K in SARS-CoV-2 Induced Vascular Disease? *Immuno.* 2021; 1: 17–29. DOI: <https://doi.org/10.3390/immuno1010003>
29. Jovic T.H., Ali S.R., Ibrahim N., Jessop Z.M., Tarassoli S.P., Dobbs T.D., et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients.* 2020; 12 (9): 2550. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092550>
30. Shakoor H., Feehan J., Al Dhaheri S.A., Ali I.H., Platat C., Ismail C.L., et al. Immune boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2021; 143: 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
31. Grechko A.V., Evdokimov E.A., Kotenko O.N., Krylov K.Yu., Kryukov E.V., Luft V.M., et al. Nutritional Support for Patients with COVID-19 Coronavirus Infection. *Klinicheskoe pitanie i metabolism [Clinical Nutrition and Metabolism].* 2020; 1 (2): 56–91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278> (in Russian)
32. Aman F., Masood S. How Nutrition can help to fight against COVID-19 pandemic. *Pak J Med Sci.* 2020; 36: S121–3. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2776>
33. Dofferhoff A.S.M., Piscoer I., Schurgers L.J., Visser M.P.J., van den Ouweland J.M.W., de Jong P.A., et al. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; Aug 27: ciaa1258. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1258>

34. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 236. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
35. Hemilä H., Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: a Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 708. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040708>
36. Calder P.C. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020; 3 (1): 74–92. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>
37. teVelthuis A.J., vanden Worm S.H., Sims A.C., Baric R.S., Snijder E.J., et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010; 6 (11): e1001176. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
38. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99: 307–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>
39. Perera M., Khoury J., Chinni V., Bolton D., Qu L., Johnson P., et al. Randomised controlled trial for high-dose intravenous zinc as adjunctive therapy in SARS-CoV-2 (COVID-19) positive critically ill patients: trial protocol. *BMJ Open*. 2020; 10 (12): e040580. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040580>
40. Im J.H., Je Y.S., Baek J., Chung M.H., Kwon H.Y., Lee J.S. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 100: 390–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
41. Asher A., Tintle N.L., Myers M., Lockshon L., Bacareza H., Harris W.S. Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2021; 166: 102250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102250>
42. Akarachkova E.S., Baydauletova A.I., Belyaev A.A., Blinov D.V., Gromova O.A., Dulaeva M.S., et al. Stress: causes and consequences, treatment and prevention. *Clinical guidelines Saint-Petersburg: Scifiya-print*, 2020: 176 p. (in Russian)

Для корреспонденции

Трусов Никита Вячеславович – научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-65
 E-mail: nikkitosu@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1919-9297>

Трусов Н.В.¹, Балакина А.С.¹, Шипелин В.А.^{1,2}, Гмошинский И.В.¹, Тутельян В.А.^{1,3}

Влияние ресвератрола, карнитина, кверцетина и ароматических аминокислот на ферменты метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в печени при ожирении у крыс с разным генотипом

Effect of resveratrol, carnitin, quercetin and aromatic amino acids on the xenobiotic metabolising and antioxidant enzymes in the liver during obesity in rats with different genotypes

Trusov N.V.¹, Balakina A.S.¹, Shipelin V.A.^{1,2}, Gmshinski I.V.¹, Tutelyan V.A.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова», 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

² Plekhanov Russian University of Economics, 117997, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-16-01043 «Поиск эффекторных звеньев метаболизма, регулируемых алиментарными факторами при ожирении, для разработки инновационных специализированных пищевых продуктов»).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарность. Коллектив авторов благодарит Зою Сергеевну Фесенко, лаборанта-исследователя лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной медицины Санкт-Петербургского государственного университета, за проведение генотипирования крыс DAT-KO.

Для цитирования: Трусов Н.В., Балакина А.С., Шипелин В.А., Гмошинский И.В., Тутельян В.А. Влияние ресвератрола, карнитина, кверцетина и ароматических аминокислот на ферменты метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в печени при ожирении у крыс с разным генотипом // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 50–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-50-62>

Статья поступила в редакцию 26.11.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. This research was funded by Russian Science Foundation (grant № 17-16-01043 “Search for effector units of metabolism regulated by alimentary factors in obesity for the development of innovative specialized food”).

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

Acknowledgement. The authors would like to thank Zoya S. Fesenko, research assistant of laboratory of neurobiology and molecular pharmacology, Institute of Translational Medicine, St. Petersburg State University, for genotyping DAT-KO rats.

For citation: Trusov N.V., Balakina A.S., Shipelin V.A., Gmshinski I.V., Tutelyan V.A. Effect of resveratrol, carnitin, quercetin and aromatic amino acids on the xenobiotic metabolising and antioxidant enzymes in the liver during obesity in rats with different genotypes. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 50–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-50-62> (in Russian)

Received 26.11.2020. **Accepted** 11.03.2021.

Применение в составе специализированных продуктов минорных биологически активных веществ (БАВ) является одним из перспективных направлений диетотерапии ожирения и других алиментарно-зависимых заболеваний (метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и др.). Эффекты применяемых БАВ зачастую неоднозначны, поскольку зависят от целого ряда факторов, среди которых состояние ферментных систем организма (ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты), генотип пациента и многие другие.

Цель работы – изучить влияние БАВ [кверцетина (Q), ресвератрола (Res), L-карнитина (L-Кар), ароматических аминокислот – тирозина (Tyr) и триптофана (Trp)] на активности ряда ферментов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс на различных *in vivo* моделях ожирения и с нарушенным транспортом дофамина.

Материал и методы. Крысы аутбредной линии Wistar с генетически детерминированным ожирением Zucker ZF и с нарушенным транспортом дофамина DAT-KO в течение 62 сут получали стандартный сбалансированный контрольный рацион или высокоуглеводный высокожировой рацион (30% жира по массе и 20% раствор фруктозы вместо воды) с добавками различных БАВ: Q, Res, L-Кар, Tyr и Trp в дозе 50, 25, 300, 1250 и 250 мг на 1 кг массы тела. В микросомах и цитозольной фракции печени крыс спектрофлуориметрическими, спектрофотометрическими методами и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли активность ферментов цитохрома P450 1A1, 3A (CYP1A1, CYP3A), глутатионтрансферазы (ГТ), УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ), гемоксигеназы-1 (ГО-1) и хинонредуктазы (ХР).

Результаты и обсуждение. Наличие нокаута DAT приводило к небольшому, но статистически значимому снижению активности ГТ (суммы изоформ) в печени как у гомозиготных, так и у гетерозиготных животных. Активность CYP1A1 была статистически значимо понижена у всех носителей нокаутного гена DAT, а активность ГО-1, напротив, повышена, независимо от состава используемого рациона. У крыс Zucker ZF всех групп, по сравнению с соответствующими по рациону крысами Wistar, были статистически значимо снижены активности ГТ, УДФ-ГТ, CYP1A1, CYP3A и ХР в пересчете на содержание общего белка. Активность ГО-1 была снижена у крыс Zucker ZF в сравнении с Wistar в меньшей степени, однако добавка Q значимо влияла на различие между двумя линиями. Потребление Trp приводило к статистически значимому повышению активности ГТ у крыс Wistar. У гомозигот DAT-KO подобный эффект являлся недостоверным, а у гетерозигот отсутствовал. Аналогично потребление Trp приводило к статистически значимому повышению активности CYP1A1 только у крыс Wistar, но не у DAT-KO. Активность УДФ-ГТ под действием Trp повышалась только у гетерозигот DAT (+/-). Генотип влиял на изменение активности ХР при потреблении Trp, но неоднозначным образом: наблюдался рост активности у гетерозигот и снижение у гомозигот. Активность CYP1A1 статистически значимо повышалась у крыс, получавших Tyr.

Заключение. Полученные данные указывают на то, что воздействие различных диетических факторов, применяемых при терапии ожирения и метаболического синдрома, на систему метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты может иметь различный характер и направленность в зависимости от генотипа, определяемого им уровня спонтанной физической активности и энерготрат, что должно учитываться при разработке подходов к персонализированной диетотерапии алиментарно-зависимых заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, крысы, дофамин, лептин, печень, ферменты, биологически активные вещества

The use of minor biologically active substances (BAS) in specialized products is one of the promising areas in the diet therapy for obesity and other alimentary-dependent diseases (metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, etc.). The effects of the BAS in patients are often ambiguous, depending on a number of factors, one of which is the state of the organism enzyme systems (enzymes of xenobiotic metabolism and antioxidant defense), the patient's genotype, and many others.

The aim was to study the effect of BAS [quercetin (Q), L-carnitine (L-Car), resveratrol (Res), aromatic amino acids tyrosine (Tyr) and tryptophan (Trp)] on the activities of phase I and II of xenobiotic-metabolising enzymes and antioxidant enzymes in rats using various *in vivo* models of obesity and with impaired dopamine transport.

Material and methods. The activities of cytochrome P450 enzymes (CYP1A1 and CYP3A), glutathione transferase (GT), UDP-glucuronosyltransferase (UDP-GT), hemoxygenase-1 (HO-1), and quinone reductase (QR) were determined by fluorimetric, spectrophotometric methods and HPLC in microsomes and cytosolic fraction of rat's liver. We used rats of outbred Wistar line, Zucker ZF line with hereditarily determined obesity and DAT-KO line with a knockout of the DAT dopamine transporter gene, which for 62 days were fed a standard balanced control or high-carbohydrate high-fat diet (30% fat by weight and 20% fructose solution instead of water) supplemented with BAS, such as Q, Res, L-Car, Tyr and Trp in doses 50, 25, 300, 1250 and 250 mg/kg of body weight respectively.

Results and discussion. The presence of a DAT knockout led to a small but statistically significant decrease in the activity of GT in the liver in both homozygous and heterozygous animals. The CYP1A1 activity was significantly decreased in all carriers of the DAT knockout gene, while HO-1 activity, on the contrary, was increased, independently of the diet used. In Zucker ZF rats of all groups, in comparison with Wistar rats fed the corresponding diets, the activities of GT, UDP-GT, CYP1A1, CYP3A and QR were significantly reduced in terms of the total protein content. HO-1 activity was reduced in Zucker ZF rats in comparison with Wistar rats to a lesser extent, however, the addition of Q significantly influenced the difference between the two lines. Trp consumption led to a significant increase in GT activity in Wistar rats. In DAT-KO homozygotes this effect was insignificant, while in heterozygotes it was absent. Similarly, consumption of Trp resulted in a significant increase in CYP1A1 activity only in Wistar rats, but not in DAT-KO rats. The activity of UDP-GT under Trp intake increased only in DAT heterozygotes. The genotype significantly influenced the response of QR activity to Trp consumption, but in an ambiguous way – there was an increase in activity in heterozygotes and a decrease in homozygotes for DAT knockout. CYP1A1 activity was significantly increased in rats treated with Tyr.

Conclusion. The data obtained indicate that the effect of various dietary supplements used in the treatment of obesity and metabolic syndrome on the xenobiotic-metabolising enzymes and antioxidant enzymes can have a different nature and direction depending on the genotype and the level of spontaneous physical activity and energy expenditure determined by it, which should be taken into account when approaches to personalized diet therapy of alimentary-dependent diseases are developing.

Keywords: obesity, rats, dopamine, leptin, liver, enzymes, biologically active substances

Одним из патогенетических механизмов, участвующих в развитии алиментарно-зависимых заболеваний (ожирения, метаболического синдрома, неалкогольного стеатогепатита и др.), обусловленных избыточной энергетической ценностью потребляемой диеты, является нарушение нормального функционирования системы метаболизма ксенобиотиков и поддержания химического гомеостаза, включающей ферменты семейства цитохрома P450 (CYP450), конъюгирующие ферменты (трансферазы) и ферменты антиоксидантной защиты, способствующие поддержанию окислительно-восстановительного равновесия в организме (гемоксигеназы 1 и 2, хинонредуктаза, тиоредоксинредуктаза и др.) [1–3]. Экспрессия компонентов данных ферментных систем находится под контролем ядерных транскрипционных факторов AhR (арил-гидрокарбонный рецептор, рецептор ароматических углеводородов), Nrf2 (ядерный фактор, подобный эритроидному фактору 2), NF-κB (ядерный фактор каппа-би), PXR (прегнановый X-рецептор), CAR (конститутивный андростановый рецептор), HNF4α (ядерный фактор гепатоцитов 4 альфа) и др., которые служат потенциальными мишенями различных диетических воздействий. Применение пищевых биологически активных веществ – естественных модуляторов липидного и углеводно-энергетического обмена – в персонализированной диетотерапии алиментарно-зависимых заболеваний [4–6] требует учета характера их влияния на указанные ферментные системы в зависимости от генотипа пациента, стадии развития заболевания, текущего пищевого статуса. Недостаточно изученным в настоящее время остается вопрос о роли эндогенных регуляторов пищевого поведения: дофамина и серотонина и их предшественников – ароматических аминокислот, в центральной и периферической регуляции ферментных систем организменного гомеостаза.

В связи с этим **целью** настоящей работы было изучение в сравнительном аспекте активности ряда ферментов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты на моделях крыс с алиментарно-индуцированным ожирением [крысы линии Wistar, получавшие высокоуглеводный высокожировой рацион (ВУВЖР)], генетически детерминированным ожирением [крысы линии Zucker ZF (Z)] и с нарушенным транспортом дофамина (крысы нокаутной линии DAT-KO) и исследование на этих моделях влияния биологически активных веществ [кверцетина (Q), L-карнитина (L-Кар), ресвератрола (Рес), ароматических аминокислот – тирозина (Тир) и триптофана (Трп)] на активность ферментов.

Материал и методы

Исследования проводили на самцах крыс (возраст 10–12 нед) нокаутной линии DAT-KO [гомозиготы DAT (-/-) и гетерозиготы DAT (+/-)], полученных из лабораторной колонии Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета, самцах аутбредной линии крыс Wistar [DAT (+/+)]

того же возраста, полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, и на самцах крыс (возраст 8–10 нед) линии Z (fa/fa), полученных из питомника «Charles River» (Италия). Работу с животными выполняли в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Дизайн эксперимента был одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 4 от 20.04.2017). В течение 62 сут животные получали указанные ниже рационы и питьевые жидкости в режиме неограниченного свободного доступа. Крыс содержали по 2 особи в клетках из поликарбоната при 12/12-часовом режиме освещенности и температуре воздуха 22±1 °С. Ежедневно фиксировали количество съеденного корма и выпитой жидкости и рассчитывали количество потребленных калорий, а также фактическую дозу применяемых добавок (см. ниже), при необходимости корректируя их удельное содержание в корме. Массу тела определяли еженедельно на электронных весах с точностью ±1 г.

Предварительную идентификацию крыс DAT-KO [гомозиготы DAT (-/-), гетерозиготы DAT (+/-)] по аллельному типу гена *DAT* проводили по траектории движения животных в установке «Открытое поле» с использованием оборудования производства «Panlab Harvard Apparatus» (Испания) [7]. Результаты идентификации подтверждали по окончании эксперимента путем анализа аллельного варианта гена *DAT* в стриатуме посредством ПЦР-амплификации этого гена со специфическими праймерами с последующим рестрикционным анализом путем расщепления рестриктазой BtsI/MutI и гель-электрофорезом [8].

Было проведено 3 эксперимента. В эксперименте № 1 были сформированы 2 группы крыс DAT (-/-) численностью 4 и 5 особей, 2 группы крыс DAT (+/-) численностью 12 и 9 особей и 2 группы крыс DAT (+/+) (Wistar) по 8 животных. Животные 1-х групп каждого генотипа получали на протяжении всего эксперимента контрольный полусинтетический стандартный рацион по AIN93M с незначительными модификациями минерального состава, а крысы 2-х групп – рацион с увеличенным до 30% (против 10% в 1-х группах) содержанием жира по массе сухих веществ и с заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы (ВУВЖР). Состав рационов представлен в работе [7].

В эксперименте № 2 были сформированы 4 группы крыс Wistar и 4 группы крыс Z, по 8 и 6 особей каждой линии соответственно. Крысы 1-х групп каждой линии получали контрольный полусинтетический стандартный рацион, 2-х групп – такой же рацион с добавкой Q в расчетной дозе 50 мг на 1 кг массы тела, 3-х групп – ВУВЖР, 4-х групп – ВУВЖР с добавкой Q в той же дозе.

В эксперименте № 3 использовали 2 группы крыс DAT (-/-) численностью 4 и 2 особи, 2 группы крыс DAT (+/-) численностью 5 и 4 особи и 6 групп крыс DAT (+/+) (Wistar) по 8 крыс в каждой. Крысы DAT-KO 1-х групп получали ВУВЖР, а 2-х – ВУВЖР с добавкой Трп в расчетной дозе 250 мг на 1 кг массы тела. Крысы

Wistar 1-й группы получали контрольный полусинтетический стандартный рацион, 2-й группы – ВУВЖР, 3–6-й групп – ВУВЖР с добавками Рес, L-Кар, Тир и Трп в расчетных дозах 25, 300, 1250 и 250 мг на 1 кг массы тела соответственно. Потребление всех добавок контролировали как в эксперименте № 2.

Использовали Рес (DSM, Нидерланды, торговая марка resVida®) 98% чистоты по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), L-Кар (Wirud, Германия), 98% чистоты по данным ВЭЖХ, Тир и Трп (Wirud, Германия) с показателями чистоты 99,5%, по данным ВЭЖХ.

Выводили крыс из эксперимента на 63-и сутки путем декапитации. Печень отбирали, немедленно охлаждали до 0 °С и гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера с 0,1 М Трис-КCl буфером pH 7,4 в соотношении 1:4 по массе. Из гомогената выделяли цитозольную и микросомальную фракции методом дифференциального центрифугирования.

В микросомах этоксирезорурфиндеалкилазную активность CYP1A1 определяли спектрофлуориметрически с использованием субстрата 7-этоксирезорурфина. Для оценки 6β-тестостеронгидроксилазной активности CYP3A микросомальной фракции печени определяли 6β-гидрокситестостерон методом ВЭЖХ. Активность глутатионтрансферазы (ГТ) определяли в цитозольной фракции печени спектрофотометрически с использованием субстрата 1-хлор-2,4-динитробензола. Активность микросомальной УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ) определяли спектрофотометрически в реакции конъюгации *l*-нитрофенола. Активность гемоксигеназы-1 (ГО-1) определяли спектрофотометрически с использованием гемина в качестве субстрата. При определении активности хинонредуктазы (ХР) в цитозольной фракции печени использовали 2,6-дихлориндофенол в качестве субстрата [9]. Все биохимические реакции проводили в условиях насыщения субстратом. Содержание общего белка в цитозольной и микросомальной фракциях печени определяли по методу Лоури с реактивом Фолина (Merck, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием трехфакторного дисперсионного анализа ANOVA и непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни в качестве *post-hoc* теста. Различия принимали за статистически значимые при вероятности принятия нуль-гипотезы $p < 0,05$.

Результаты

На протяжении всего периода кормления экспериментальными рационами крысы всех групп имели нормальный внешний вид, состояние шерстного покрова и слизистых оболочек, подвижность, стул; летальность и заболеваемость не выявлены. Крысы DAT (-/-) с аллельным вариантом гена *DAT* имели особенности в поведенческих реакциях и медленнее прибавляли в массе тела в сравнении с DAT (+/+) (Wistar). Крысы Zucker

отличались развитием ожирения при потреблении как контрольного рациона, так и ВУВЖР, характеризовались триглицеридемией, лептинемией и также имели особенности в поведенческих реакциях. Перечисленные особенности и показатели были опубликованы ранее в статьях [7, 10, 11].

В эксперименте № 1 была сопоставлена активность ферментов печени у крыс с тремя аллельными вариантами нокаутного гена *DAT* [гомозиготы по нокаутному гену, *DAT* (-/-); гетерозиготы *DAT* (-/+) и крысы «дикого типа» родительской линии Wistar *DAT* (+/+)], получавших стандартный контрольный рацион и ВУВЖР. Как следует из данных, представленных на рис. 1, наличие нокаута *DAT* приводило к небольшому, но статистически значимому снижению активности ГТ в печени ($p < 0,05$, ANOVA по фактору «генотип») как у гомозиготных, так и у гетерозиготных животных. Активности УДФ-ГТ и CYP3A не зависели от генотипа крыс и применяемых рационов. Активность CYP1A1 была статистически значимо понижена у всех носителей нокаутного гена *DAT*, а активность ГО-1, напротив, повышена, независимо от состава используемого рациона ($p < 0,05$, ANOVA по фактору «генотип»). Наконец, активность ХР была выше у животных *DAT* (-/-) и *DAT* (+/-) по сравнению с крысами *DAT* (+/+) соответствующих по рациону групп, причем только у *DAT* (+/-) потребление ВУВЖР вызывало статистически значимое снижение этой активности по сравнению с потреблением контрольного рациона (аналогичное различие у *DAT* (-/-) было незначимым, по-видимому, из-за недостаточной численности групп).

В эксперименте № 2 изучали активность ферментов печени у крыс Wistar и спонтанно тучных, не склонных к развитию диабета крыс Z на фоне потребления стандартного контрольного рациона и ВУВЖР и при добавлении к обоим рационам Q. Как следует из данных, представленных на рис. 2, у крыс Z всех групп, по сравнению с соответствующими по рациону крысами Wistar, были статистически значимо снижены активности ГТ, УДФ-ГТ, CYP1A1, CYP3A и ХР в расчете на содержание общего белка ($p < 0,05$, ANOVA по фактору «генотип»). Последнее обстоятельство существенно, поскольку, как показали результаты патоморфологического исследования, крысы Z отличаются особо значительным накоплением жира в печени, приводящим к снижению относительной массы нежировых клеточных компонентов [11]. Активность ГО-1 была снижена у крыс Z в сравнении с Wistar в меньшей степени, однако добавка Q значимо влияла на различие между двумя линиями ($p < 0,05$, ANOVA по фактору «генотип × Q»): у крыс Wistar, получавших Q, активность ГО-1 повышалась (на фоне ВУВЖР – статистически значимо), а у крыс Z, напротив, снижалась (на фоне потребления контрольного рациона – статистически значимо). Сходным образом Q приводил к повышению активности УДФ-ГТ и CYP1A1 у крыс Wistar на обоих рационах, но не оказывал влияния на крыс Z ($p < 0,05$, ANOVA по факторам «Q» и «генотип × Q»). Потребление ВУВЖР само по себе не

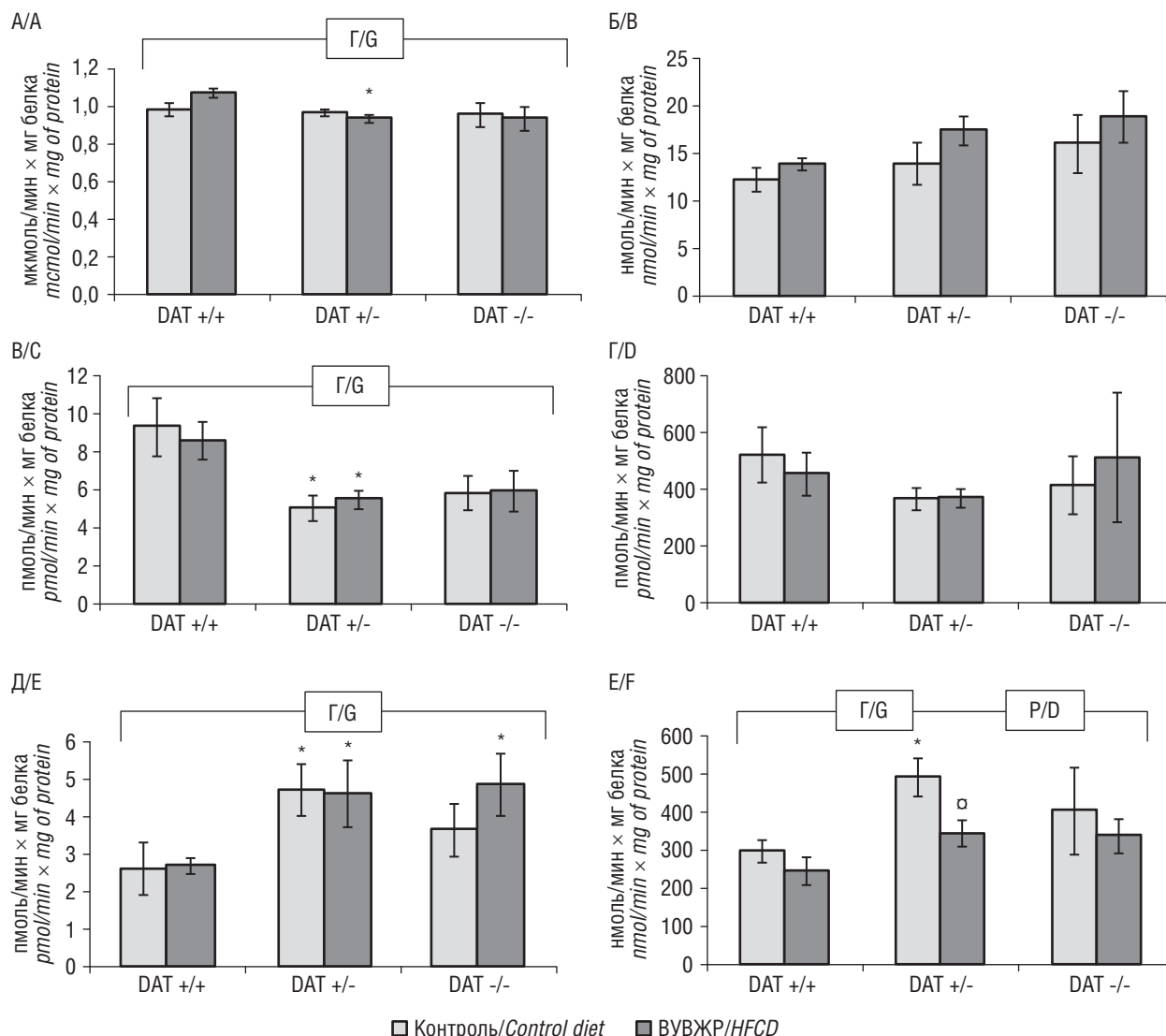


Рис. 1. Активность ферментов печени у крыс с различными аллельными вариантами нокаутного гена *DAT* (*DAT*-KO), получавших стандартный контрольный или высокоуглеводный высокожировой рацион (ВУВЖР): глутатионтрансфераза (А), УДФ-глюкуронозилтрансфераза (Б), *CYP1A1* (В), *CYP3A* (Г), гемоксигеназа-1 (Д), хинонредуктаза (Е)

По оси абсцисс – крысы с различными аллельными вариантами нокаутного гена *DAT*; по оси ординат – активность в соответствующих единицах в условиях насыщения фермента его специфическим субстратом; * – различие с соответствующей группой *DAT* (+/+) статистически значимо; □ – различие с группой, получавшей стандартный рацион, статистически значимо, $p < 0,05$, *U*-критерий Манна–Уитни. Горизонтальная скобка – распределение неоднородно, $p < 0,05$, 2-факторный ANOVA-тест по факторам «генотип» (Г) и «рацион» (Р) для охватываемого диапазона значений.

Fig. 1. The activity of liver enzymes in rats with different allelic variants of the knockout gene *DAT* (*DAT*-KO) fed a standard control or high-fat high-carbohydrate diet (HFCD): glutathione transferase (A), UDP-glucuronosyltransferase (B), *CYP1A1* (C), *CYP3A* (D), heme oxygenase-1 (E), quinone reductase (F)

The Y-axis is the enzyme activity in the corresponding units under conditions of saturation of the enzyme with its specific substrate; * – the difference with the corresponding *DAT* group (+/+) is statistically significant; □ – the difference with the group fed the standard control diet is statistically significant, $p < 0,05$, Mann–Whitney *U*-test. Horizontal bracket – non-uniform distribution, $p < 0,05$, 2-way ANOVA test for genotype (G) and diet (D) factors for the range of values covered.

оказывало значимого влияния на активность ферментов, за исключением повышения активности *CYP1A1* у Z и снижения XP у Wistar, получавших добавку Q.

В эксперименте № 3 исследовали влияние потребления Рес, L-Кар, Тир и Трп в составе ВУВЖР на активность ферментов печени у крыс Wistar. Влияние Трп также

было оценено у крыс с аллельными вариантами гена *DAT*. Данные, приведенные на рис. 3А, показывают, что потребление Трп приводило к статистически значимому повышению активности ГТ у крыс «дикого типа» [Wistar, *DAT* (+/+)]. У гомозигот *DAT*-KO подобный эффект является недостоверным, а у гетерозигот – отсутствует.

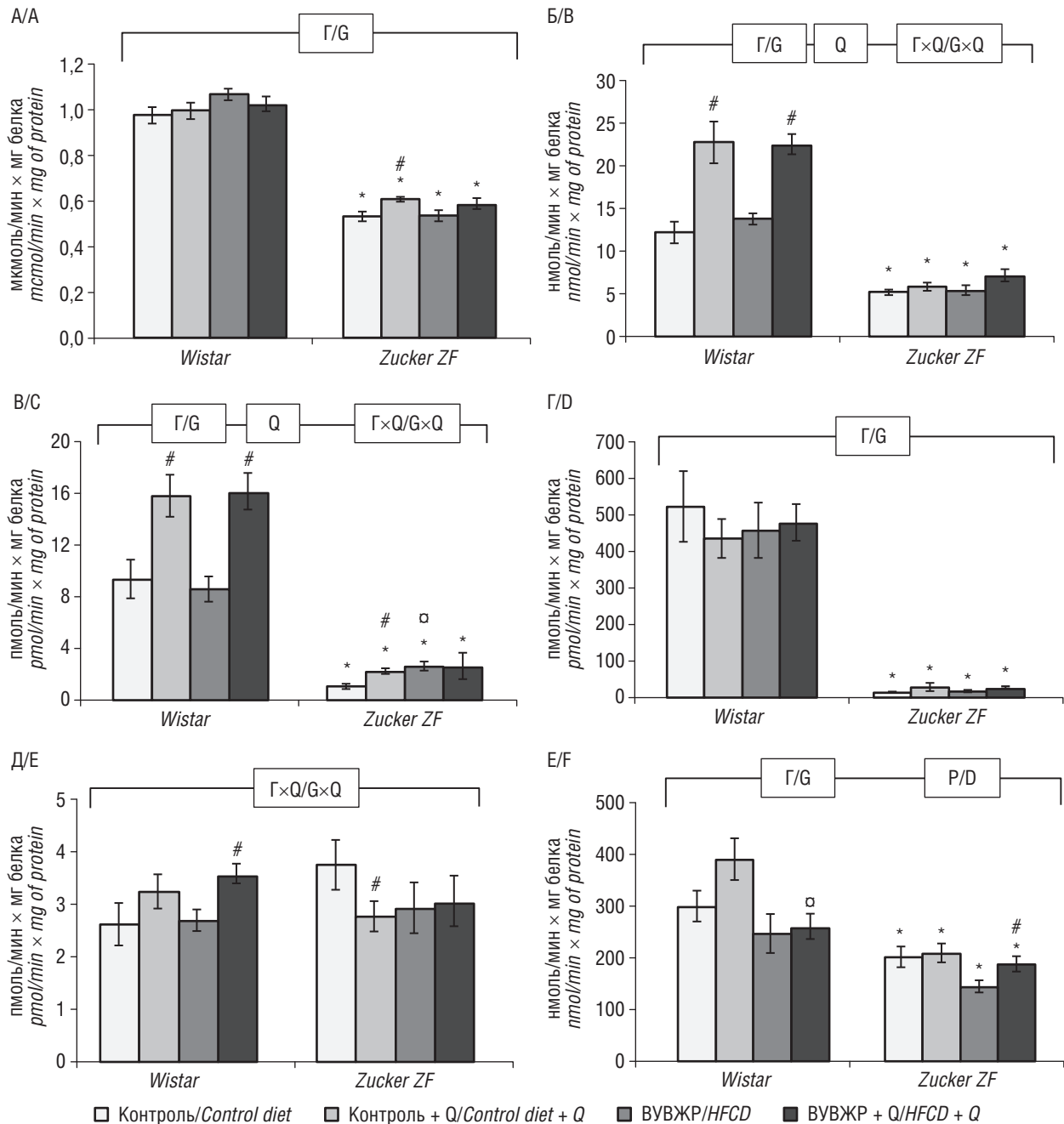


Рис. 2. Активность ферментов печени у крыс линии Zucker ZF и Wistar, получавших стандартный контрольный или высокоуглеводный высокожировой рацион (ВУВЖР) и добавку кверцетина (Q)

Обозначения (А–Е) – см. рис. 1. Ось ординат – см. рис. 1. * – различие с соответствующей группой Wistar статистически значимо; # – различие с соответствующей группой без добавки Q статистически значимо; □ – различие с группой, получавшей стандартный контрольный рацион, статистически значимо, $p < 0,05$, U-критерий Манна–Уитни. Горизонтальная скобка – распределение неоднородно, $p < 0,05$, 2-факторный ANOVA-тест по факторам «генотип» (Г), «рацион» (P), «кверцетин» (Q) и их сочетаниям для охватываемого диапазона значений.

Fig. 2. The activity of liver enzymes in Zucker ZF and Wistar rats fed a standard control or high-fat high-carbohydrate diet (HFCD) and HFCD with quercetin (Q) supplementation

For designations (A–F) – see fig. 1. Y-axis – the enzyme activity in the corresponding units under conditions of saturation of the enzyme with its specific substrate. * – the difference with the corresponding Wistar group is statistically significant; # – the difference with the corresponding group without Q supplementation is statistically significant; □ – the difference with the group fed the standard control diet is statistically significant, $p < 0.05$, Mann–Whitney U-test. Horizontal bracket – non-uniform distribution, $p < 0.05$, 2-way ANOVA test for genotype (G), diet (D), quercetin (Q) and their combinations for the range of values covered.

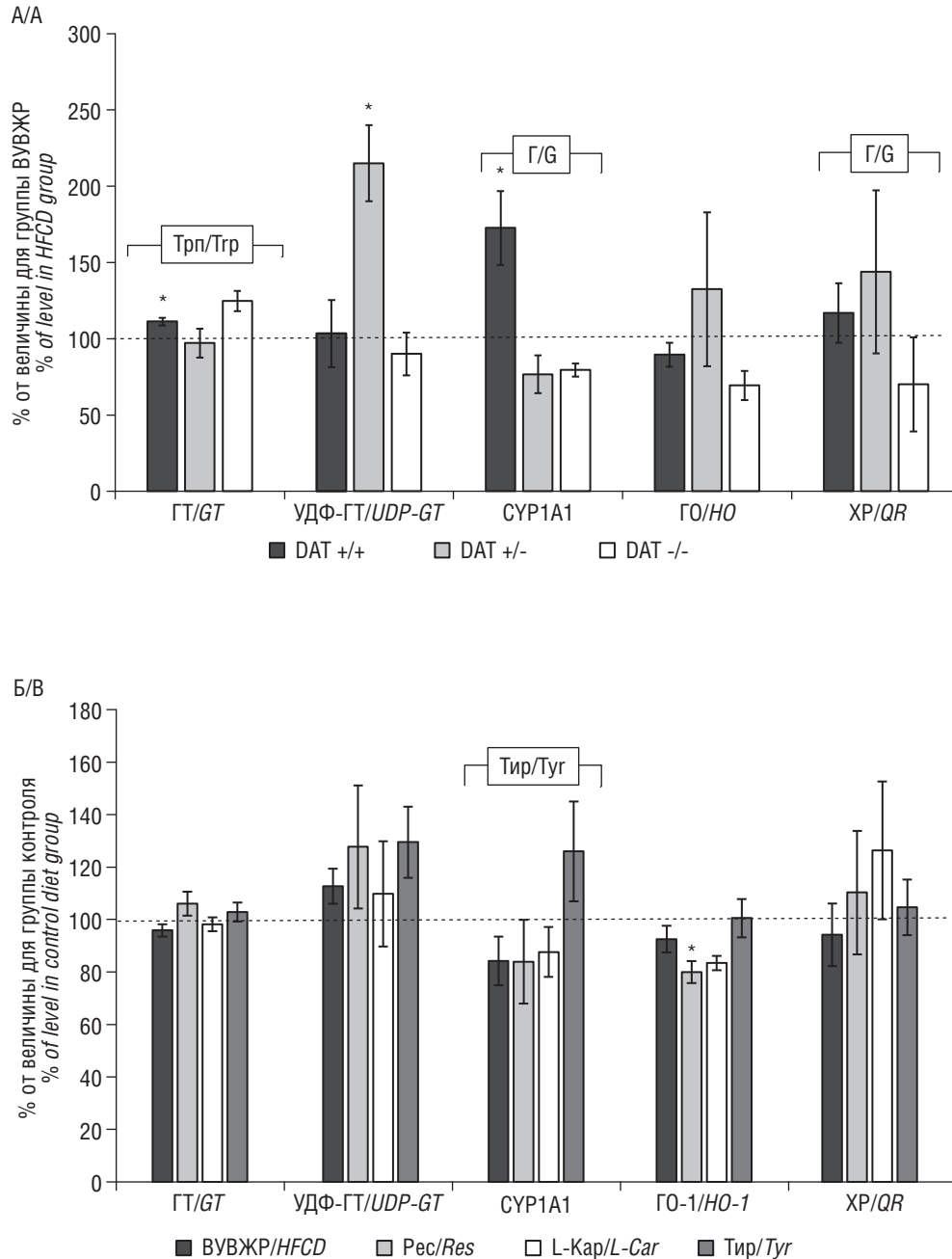


Рис. 3. Активность ферментов печени у крыс, получавших высокоуглеводный высокожировой рацион (ВУВЖР) и добавки к нему триптофана (Трп), ресвератрола (Рес), L-карнитина (L-Кар) и тирозина (Тир)

А – данные, полученные на крысах с аллельными вариантами нокаутного гена *DAT*, получавших добавку Трп к ВУВЖР; Б – данные, полученные на крысах *Wistar*, получавших добавки Рес, L-Кар и Тир к ВУВЖР. По оси ординат – относительные значения активности в процентах от значения для соответствующей группы, получавшей ВУВЖР (А), значения для группы контроля (Б). * – различие с группой, получавшей ВУВЖР без добавки, статистически значимо, $p < 0,05$, U-критерий Манна–Уитни. Горизонтальная скобка – распределение неоднородно, $p < 0,05$, 2-факторный ANOVA-тест по факторам «генотип» (Г), «триптофан» (Трп) и «тирозин» (Тир) для охватываемого диапазона значений. Обозначения ферментов – см. текст статьи.

Fig. 3. The activity of liver enzymes in rats fed a high-fat high-carbohydrate diet (HFCD) and supplemented with tryptophan (Trp), resveratrol (Res), L-carnitine (L-Car) and tyrosine (Tyr): data obtained on rats with allelic variants of the knockout gene *DAT*, fed HFCD supplemented with Trp (A); data obtained on *Wistar* rats fed HFCD supplemented with Res, L-Car, and Tyr (B)

The Y-axis is the relative activity values in % of a) the values for the corresponding group that received the HLFCD; b) values for the group fed control diet. * – the difference with the group that received the HLFCD without supplementation was statistically significant, $p < 0.05$, Mann–Whitney U-test. Horizontal bracket – non-uniform distribution, $p < 0.05$, 2-way ANOVA test for genotype (G), tryptophan (Trp), and tyrosine (Tyr) factors for the range of values covered. Enzyme designations – see text of the article.

Аналогично потребление Трп приводило к статистически значимому повышению активности CYP1A1 только у крыс «дикого типа», но не у несущих нокаутный ген *DAT* ($p < 0,05$, ANOVA по фактору «генотип»). Активность УДФ-ГТ под действием Трп повышалась только у гетерозигот *DAT* (+/-). Генотип также статистически значимо влиял на изменение активности ХР при потреблении Трп ($p < 0,05$, ANOVA по фактору «генотип»), но неоднозначным образом: наблюдались рост у гетерозигот и снижение у гомозигот.

Как показано на рис. 3Б, добавки Тир, Рес и L-Кар не оказали статистически значимого влияния на активность печеночных ГТ, УДФ-ГТ и ХР. Активность ГО-1 недостоверно снижалась у крыс, получавших ВУВЖР, по сравнению с контролем, а добавка Рес усиливала этот эффект, делая его статистически значимым. Наконец, активность CYP1A1 статистически значимо повышалась у крыс, получавших Тир ($p < 0,05$, ANOVA по фактору «Тир»).

Обсуждение

Влияние биологически активных веществ на активность ферментов I и II фазы метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты было изучено в настоящем исследовании у трех линий крыс, отличающихся генетически детерминированными особенностями липидного и углеводно-энергетического обмена и характером его реакций на применяемые диетические манипуляции.

Крысы *DAT-KO* (гетеро- и гомозиготы) характеризуются сниженной или полностью подавленной экспрессией гена транспортера дофамина *DAT* в синапсах нейронов, вследствие чего у них блокируется обратный транспорт этого нейромедиатора из синаптической щели в запасующие гранулы нейронов гипоталамуса и стриатума. Следствием этого является, с одной стороны, продолжительное нейромоторное возбуждение, обусловленное персистенцией высоких концентраций дофамина в синапсах, и, с другой стороны – истощение общего содержания дофамина в ткани головного мозга в силу его усиленной метаболизации клетками нейроглии [8]. По данным ранее проведенных исследований, крысы *DAT-KO*, особенно гомозиготы *DAT* (-/-), характеризовались повышенными энергозатратами, сниженной общей массой тела и массой абдоминальной белой жировой ткани, а также повышенной интенсивностью катаболических процессов, более высоким уровнем тревожности и локомоторной активности по сравнению с крысами «дикого типа» *DAT* (+/+). У *DAT* (-/-) была также снижена величина ответа поведенческих реакций (тревожности и локомоторной активности) на потребление рациона с избыточной калорийностью [7].

Крысы *Z* представляют собой гомозиготы по рецессивной мутации *fa* гена *Lep^r*, кодирующего рецептор лептина в нейронах головного мозга и в периферических тканях. Вследствие этого у крыс данной линии отсутствует нормальная рецепция лептина нейронами гипо-

таламуса и индукция лептинового сигнального каскада [12]. Такие животные характеризуются гиперфагией (повышенным аппетитом) с быстрым развитием ожирения даже на стандартном сбалансированном рационе [13], они имеют повышенные уровни триглицеридов, холестерина общего и в составе липопротеинов низкой плотности, кальция и фосфора в плазме крови, сниженную интенсивность катаболизма, локомоторной активности и энергозатрат. Из-за того что у крыс *Z* отсутствует нормальная рецепция лептина его клетками-мишенями, интернализация и катаболизм, уровень этого гормона в плазме крови у них повышен на 1–2 порядка в сравнении с крысами «дикого типа» [10]. Как показали ранее проведенные исследования, в печени крыс *Z* по сравнению с крысами *Wistar* резко повышена экспрессия «липогенных» генов *Ppara*, *Acaca*, *ChREBP (Mlxipl)* и *Scd*; экспрессия гена *Srebf* у *Z* повышалась под действием добавки *Q*, тогда как у *Wistar* отмечена противоположная закономерность [11].

Как показали результаты настоящей работы, активность ГТ была снижена в цитозоле печени крыс *Z* по сравнению с животными «дикого типа» (*Wistar*). Цитозольные ГТ представлены различными классами изоферментов. Наибольшее значение в функционировании системы детоксикации ксенобиотиков и токсичных продуктов перекисного окисления липидов (4-HNE и 4-ONE) имеет ГТ- α . Ее индукция осуществляется в результате транслокации в ядро *Nrf2* после его фосфорилирования и диссоциации из комплекса с защищающим белком *Keap2*. Данный процесс запускается под действием липоперекисей и при истощении запасов глутатиона [14]. *Nrf2*-зависимый механизм экспрессии ряда изоформ ГТ нарушается при ожирении и инсулиновой резистентности; с этим связаны пониженные уровни белка и активности этих ферментов у грызунов с генетически обусловленным [15], с вызванным потреблением высокожирового рациона [16] или введением глутамата [17] ожирением, а также у людей при ожирении, сопровождаемом инсулиновой резистентностью и активацией *JNK*-сигнального пути [18]. В то же время на начальных стадиях развития метаболического синдрома у крыс, обусловленного избыточным потреблением фруктозы, существенных изменений в экспрессии ГТ не наблюдали [9]. Основную роль в нарушении регуляции экспрессии ГТ при ожирении, по-видимому, играет избыточное накопление липидов и свободных жирных кислот в ткани печени [19]. Это соответствует эффекту, выявленному нами для крыс *Z*. Что же касается крыс *DAT-KO*, то наблюдаемое у них незначительное снижение активности ГТ может быть обусловлено усилением у них катаболизма липидов с сопутствующим снижением уровня эндогенных лигандов *Nrf2*-сигнального пути. *Q* не оказывал статистически значимого влияния на активность ГТ у крыс *Wistar*, что совпадает с ранее полученными данными [9], однако у крыс *Z* он вызывал статистически значимое повышение активности только при потреблении контрольного рациона. Влияние потребления ВУВЖР с добавкой Трп

у гомозигот крыс DAT-KO и крыс Wistar проявилось в статистически значимом увеличении активности ГТ, что может рассматриваться как компенсаторная реакция на повышение липогенеза вследствие конкурентного подавления этой аминокислотой обмена дофамина и повышения уровня серотонина в центральной нервной системе. Остальные изученные добавки к рациону не влияли на активность ГТ у крыс Wistar.

Другим конъюгирующим ферментом, играющим важную роль в клиренсе ксенобиотиков и эндогенных метаболитов, является УДФ-ГТ. Как показали проведенные исследования, ее активность была статистически значимо снижена у крыс Z по сравнению с Wistar, независимо от потребляемого рациона. Данный эффект, характерный для прогрессирующей формы неалкогольного стеатогепатита, отмечен в литературе [1]. Предположительно, он связан с влиянием свободных жирных кислот на транскрипционные факторы CAR/PXR, HNF4 α , а также на цитокиновые сигнальные пути. С другой стороны, нокаут гена *DAT* у крыс, по-видимому, не оказывал влияния на данный вид активности. У крыс Wistar, получавших как стандартный контрольный рацион, так и ВУВЖР, добавка Q привела к повышению активности УДФ-ГТ; подобный эффект отсутствовал у крыс этой линии, получавших только избыток фруктозы [9]. Стимуляция под действием Q активности УДФ-ГТ может быть связана с влиянием этого флавоноида на экспрессию генов сигнальных путей MAPK/Nrf2 и HNF4 [20]. У крыс Z какой-либо стимуляции активности УДФ-ГТ не выявлено, возможно, вследствие периферического влияния повышенных уровней лептина на экспрессию указанных внутриклеточных сигнальных каскадов, обусловленного плейотропным действием [21].

CYP1A1 относится к числу важнейших печеночных монооксигеназ, осуществляющих клиренс гидрофобных ксенобиотиков и окисление эндогенных метаболитов, включая эстрогены и полиненасыщенные жирные кислоты. Его экспрессия находится под контролем рецептора ароматических углеводородов AhR, связывание которого со специфическими лигандами приводит к его транслокации в ядро клетки с воздействием на промоторный участок гена *CYP1A1*. Имеются данные, что флавоноиды, содержащиеся в пище, могут влиять на экспрессию *CYP1A1* через взаимодействие с AhR [1]. Однако сведения о направленности этих изменений применительно к такому соединению, как Рес, противоречивы [22, 23]. Q не влиял на активность CYP1A1 при использовании высокофруктозной модели метаболического синдрома у крыс [9]. Сведения об изменениях активности CYP1A1 при ожирении и под воздействием гиперкалорийных рационов также неоднозначны. По данным работы [24], активность этого фермента снижена при недостаточном и повышена при избыточном количестве жира в рационе крыс, по сравнению с показателем у животных, получавших сбалансированный рацион. Высокожировой высокофруктозный рацион не влиял на экспрессию белка CYP1A1 [25]. Повышение экспрессии белка CYP1A1 обнаружено у тучных крыс Zucker [26]

и мышей ob/ob [27]. Вместе с тем в клинических исследованиях выявлены очень низкие уровни CYP1A1 в биосубстратах, полученных от пациентов с ожирением [28]. Причина этих расхождений, по-видимому, обусловлена сложным характером регуляции гена *CYP1A1*, включая его подавление по NF- κ B-сигнальному пути, также чувствительному к ряду диетических воздействий. Одним из таких редко учитываемых факторов может быть содержание ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в рационе либо уровень их эндогенного синтеза, определяемый активностью Δ 3-десатуразы жирных кислот [29].

Данные проведенных нами исследований показали, что активность CYP1A1 статистически значимо снижена у крыс обоих аллельных вариантов DAT-KO по сравнению с крысами линии Wistar, что в свете данных о повышенной катаболической активности и, предположительно, связанным с этим снижением липогенных факторов и эндогенных лигандов AhR согласуется с данными работ [1, 24]. Увеличение активности фермента под действием добавки Трп к ВУВЖР наблюдалось у крыс Wistar, что может быть связано с эффектом активации AhR-сигнального пути под действием индольных соединений – метаболитов данной аминокислоты, таких как серотонин [30]. Важно отметить, что у крыс DAT-KO данный эффект отсутствовал, что может быть обусловлено эффектами антагонизма действия тканевых рецепторов дофамина и серотонина [31]. Повышение активности CYP1A1 у крыс, получавших Трп, не может рассматриваться как однозначно благоприятный эффект в свете роли этого фермента в метаболической деградации 17 β -эстрадиола – фактора, препятствующего развитию стеатоза печени [32]. Это, возможно, является одной из причин, объясняющих выявленное в наших исследованиях избыточное накопление жира в печени крыс Wistar, получающих добавку Трп в составе ВУВЖР (собственные данные; в печати). Повышение активности CYP1A1 под действием Q наблюдалось в нашем исследовании у крыс Wistar, получавших как контрольный рацион, так и ВУВЖР, что качественно отличается от картины, наблюдавшейся на высокофруктозной модели [9]. Еще одним диетическим фактором, модулирующим активность данного фермента, явился Тир, при потреблении которого в составе ВУВЖР статистически значимо повышалась активность CYP1A1 у крыс Wistar. Данный эффект согласуется с важной ролью дофаминергической системы в регуляции экспрессии данного фермента [33].

Активность CYP1A1, а также CYP3A, как показали проведенные исследования, была статистически значимо и многократно снижена у крыс Z по сравнению с Wistar, независимо от рациона. Полученный результат согласуется с данными ряда исследований для второго из этих ферментов на моделях ожирения и жирового гепатоза [34–36], но расходится с результатом работы [26] применительно к CYP1A1, что может быть связано с различиями в дизайне исследования и, в частности, значительно меньшим возрастом животных в этой работе. Причины

выявленных эффектов следует искать в нарушенном у крыс Z пути лептинового сигналинга, играющего важную роль в поддержании нормальных уровней экспрессии данных изоформ СУР [34, 37].

ХР, так же как и ГТ, принадлежит к числу ферментов, регулируемых по Nrf2/Keap-сигнальному пути [38]. Сниженная активность ХР в печени крыс Z (по сравнению с Wistar) свидетельствует о нарушении этого механизма в условиях ожирения [14], обусловленного у животных этой линии нарушенной рецепцией лептина. Возрастание активности ХР у крыс DAT-KO отражает характерное для них усиление окислительного катаболизма, определяющее активацию Nrf2/Keap-сигналинга. Понижение активности ХР под действием ВУВЖР наблюдалось у животных всех исследованных линий, особенно выраженное у гетерозигот DAT (+/-); этот результат качественно согласуется с полученным на высокофруктозной модели [9]. Интересно, что для указанного аллельного варианта *DAT* в наибольшей степени было характерно повышение активности ХР при потреблении Трп.

Гемоксигеназа-1, которая длительное время считалась ферментом, отвечающим исключительно за катаболизм гема, в настоящее время рассматривается как важный компонент системы регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза за счет продуцируемых под ее действием метаболитов – билирубина и биливердина, обладающих антиоксидантной активностью, а также оксида углерода (СО), ингибирующего апоптоз. Подобно ГТ и ХР, ГО-1 относится к ферментам, регулируемым по Nrf2-зависимому пути [2]. Q и другие полифенолы вызывали в эксперименте [39, 40] экспрессию ГО-1, предположительно, за счет активации этого механизма. Данный эффект наблюдался в проведенных нами экспериментах у крыс Wistar, получавших ВУВЖР, однако у крыс Z он либо отсутствовал, либо (при потреблении контрольного рациона) менял знак на противоположный. По данным [41], индукция ГО-1 может блокироваться в условиях стеатоза печени, характерного для крыс данной линии. Эффект индукции ГО-1 под действием добавки Рес, выявленный в работе [42] на примере животных с диабетом и метаболическим синдромом, не подтвержден в нашем исследовании у крыс Wistar, получавших ВУВЖР. Что касается

крыс DAT-KO, то для обоих аллельных вариантов было характерно повышение активности ГО-1, что может рассматриваться как компенсаторная реакция, развивающаяся по механизму активации Nrf2-пути и направленная на нормализацию количества активных форм кислорода, образующихся у этих животных в условиях гиперкатаболизма.

Заключение

Таким образом, как показали проведенные исследования, направленность изменений активностей ферментов I (СУР1А1, СУР3А) и II (ГТ, УДФ-ГТ) фазы метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты (ХР, ГО-1) зависит от имеющихся генетически детерминированных нарушений в рецепции лептина и в дофаминовом обмене. Подавление активности всех перечисленных ферментов, за исключением ГО-1, характерно для крыс Z, отличающихся гиперлептинемией, гиперлипидемией, ожирением и стеатозом печени. Нарушение обратного транспорта дофамина у крыс DAT-KO характеризуется неоднозначным влиянием на функционирование перечисленных защитных факторов, с выраженным снижением активности СУР1А1 и возрастанием активности ГО-1 и ХР. Влияние Q на активность ряда ферментов зависело от генотипа животных: так, индуцируемое им повышение активности УДФ-ГТ и СУР1А1 у крыс Wistar в той или иной степени блокировалось у крыс Z, потребляющих стандартный контрольный либо гиперкалорийный рацион. Диетические факторы, влияющие на обмен дофамина и серотонина, – аминокислоты Тир и Трп, проявляют способность к индукции ГТ и СУР1А1, зависящей от примененной экспериментальной модели. В совокупности эти данные указывают на то, что воздействие различных диетических факторов, применяемых при терапии ожирения и метаболического синдрома, на систему метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты может иметь различный характер и направленность в зависимости от генотипа пациента и предыстории развития заболевания, что должно учитываться при разработке подходов к персонализированной диетотерапии алиментарно-зависимых заболеваний.

Сведения об авторах

Трусов Никита Вячеславович (Nikita V. Trusov) – научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nikkitosu@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1919-9297>

Балакина Анастасия Станиславовна (Anastasya S. Balakina) – младший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

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

<https://orcid.org/0000-0002-8559-5538>

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

и биотехнологии», ведущий научный сотрудник Школы «Химия и технология полимерных материалов» ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

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

Гмошинский Иван Всеволодович (*Ivan V. Gmoshinski*) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: gmosh@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>

Тутельян Виктор Александрович (*Victor A. Tutelyan*) – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой гигиены и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tutelyan@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

Литература

- Brill M.J., Diepstraten J., van Rongen A., van Kralingen S., van den Anker J.N., Knibbe C.A. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children // *Clin Pharmacokinet.* 2012. Vol. 51, N 5. P. 277–304. DOI: <https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>
- Drummond G.S., Baum J., Greenberg M., Lewis D., Abraham N.G. HO-1 overexpression and underexpression: clinical implications // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. Vol. 673. Article ID 108073. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108073>
- Vasileva L.V., Savova M.S., Amirova K.M., Dinkova-Kostova A.T., Georgiev M.I. Obesity and NRF2-mediated cytoprotection: where is the missing link? // *Pharmacol. Res.* 2020. Vol. 156. Article ID 104760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104760>
- Тутельян В.А., Киселёва Т.Л., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А., Киселева М.А., Саркисян В.А. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины // *Вопросы питания.* 2016. Т. 84, № 4. С. 46–60. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00050>
- Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически-активные вещества растительного происхождения. Флаванолы и флавоны: распространенность, пищевые источники, потребление // *Вопросы питания.* 2013. Т. 85, № 1. С. 4–22.
- Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis // *Curr. Drug Metab.* 2006. Vol. 7, N 1. P. 67–81. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920006774832569>
- Apryatin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V. et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats // *Physiol. Rep.* 2019. Vol. 7, N 4. Article ID e13987. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
- Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., Illiano P., Caffino L., Sanna F. et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats // *J. Neurosci.* 2018. Vol. 38, N 8. P. 1959–1972. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018>
- Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Трусов Н.В., Балакина А.С., Мжельская К.В. и др. Воздействие кверцетина на защитный потенциал крыс на высокофруктозном рационе // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 5. С. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10047>
- Mzhelskaya K.V., Shipelin V.A., Shumakova A.A., Musaeva A.D., Soto J.S., Riger N.A. et al. Effects of quercetin on the neuromotor function and behavioral responses of Wistar and Zucker rats fed a high-fat and high-carbohydrate diet // *Behav. Brain Res.* 2020. Vol. 378. Article ID 112270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112270>
- Мжельская К.В., Трусов Н.В., Апрытин С.А., Сото Х.С., Гмошинский И.В., Тутельян В.А. Влияние кверцетина на экспрессию генов ферментов углеводного и липидного обмена в печени у крыс с генетически обусловленным и алиментарным ожирением // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 2. С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10012>
- Aleixandre de Artinano A., Miguel Castro M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 102, N 9. P. 1246–1253. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114509990729>
- Pico C., Sanchez J., Oliver P., Palou A. Leptin production by the stomach is up-regulated in obese (fa/fa) Zucker rats // *Obes. Res.* 2002. Vol. 10, N 9. P. 932–938. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2002.127>
- Picklo M.J., Long E.K., Vomhof-DeKrey E.E. Glutathionyl systems and metabolic dysfunction in obesity // *Nutr. Rev.* 2015. Vol. 73, N 12. P. 858–868. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv042>
- Curtis J.M., Grimsrud P.A., Wright W.S., Xu X., Foncea R.E., Graham D.W. et al. Downregulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein 578 carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction // *Diabetes.* 2010. Vol. 59, N 5. P. 1132–1142. DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-1105>
- Kirpich I.A., Gobejishvili L.N., Bon Homme M., Waigel S., Cave M., Arteel G. et al. Integrated hepatic transcriptome and proteome analysis of mice with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease // *J. Nutr. Biochem.* 2011. Vol. 22, N 1. P. 38–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.009>
- Matoušková P., Bártíková H., Boušová I., Levorova L., Szotakova B., Skalova L. Drug-metabolizing and antioxidant enzymes in monosodium l-glutamate obese mice // *Drug Metab. Dispos.* 2015. Vol. 43, N 2. P. 258–265. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.114.061176>
- Dastidar S.G., Jagatheesan G., Habertzell P., Shah J., Hill B.G., Bhatnagar A. et al. Glutathione S-transferase P deficiency induces glucose intolerance via JNK-dependent enhancement of hepatic gluconeogenesis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 315, N 5. P. E1005–E1018. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00345.2017>
- Frohnert B.I., Sinaiko A.R., Serrot F.J., Foncea R.E., Moran A., Ikramuddin S. et al. Increased adipose protein carbonylation in human obesity // *Obesity (Silver Spring).* 2011. Vol. 19, N 9. P. 1735–1741. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.115>
- Amiot M.J., Riva C., Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review // *Obes. Rev.* 2016. Vol. 17, N 7. P. 573–586. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12409>
- Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017. Vol. 35. P. 71–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>
- Wang B., Jin S., Li X., Zhou Q., Bai J., Shi Y. et al. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity // *Nutr. Res.* 2013. Vol. 33, N 11. P. 971–981. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.016>

23. Diaz-Gerevini G.T., Repossi G., Dain A., Tarres M.C., Das U.N., Eynard A.R. Beneficial action of resveratrol: how and why? // *Nutrition*. 2016. Vol. 32, N 2. P. 174–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.017>
24. Кравченко Л.В., Аксенов И.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Авренева Л.И. Влияние количества жира в рационе на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс // *Вопросы питания*. 2012. Т. 81, № 1. С. 24–29.
25. Abdussalam A., Elshenawy O.H., Bin Jordan Y.A., El-Kadi A.O.S., Brocks D.R. The obesogenic potency of various high-caloric diet compositions in male rats, and their effects on expression of liver and kidney proteins involved in drug elimination // *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106, N 6. P. 1650–1658. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.002>
26. Lupp A., Karge E., Deufel T., Oelschlagers H., Fleck C. Ciprofibrate, clofibrate and respective glycinate derivatives. Effects of a four-week treatment on male lean and obese Zucker rats // *Arzneimittelforschung*. 2008. Vol. 58, N 5. P. 225–241. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296499>
27. Roe A.L., Howard G., Blouin R., Snawder J.E. Characterization of cytochrome P450 and glutathione S-transferase activity and expression in male and female ob/ob mice // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23, N 1. P. 48–53. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800756>
28. Miyauchi E., Tachikawa M., Declèves X., Uchida Y., Bouillot J.-L., Poitou C. et al. Quantitative atlas of cytochrome P450, UDP-glucuronosyltransferase, and transporter proteins in jejunum of morbidly obese subjects // *Mol. Pharm.* 2016. Vol. 13, N 8. P. 2631–2640. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00085>
29. López-Vicario C., Alcaraz-Quiles J., García-Alonso V., Rius B., Hwang S.H., Titos E. et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: role for omega-3 epoxides // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015. Vol. 112, N 2. P. 536–541. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1422590112>
30. Manzella C., Singhal M., Alrefai W.A., Saksena S., Dudeja P.K., Gill R.K. Serotonin is an endogenous regulator of intestinal CYP1A1 via AhR // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. Article ID 6103. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24213-5>
31. Soares-da-Silva P., Pinto-do-O P.C., Bertorello A.M. Antagonistic actions of renal dopamine and 5-hydroxytryptamine: increase in Na⁺, K⁺-ATPase activity in renal proximal tubules via activation of 5-HT1A receptors // *Br. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 117, N 6. P. 1199–1203. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16716.x>
32. Zhu X.-Y., Xia H.-G., Wang Z.-H., Li B., Jiang H.-Y., Li D.-L. et al. In vitro and in vivo approaches for identifying the role of aryl hydrocarbon receptor in the development of nonalcoholic fatty liver disease // *Toxicol. Lett.* 2020. Vol. 319, P. 85–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.010>
33. Wójcikowski J., Władysława A.D. The brain dopaminergic system as an important center regulating liver cytochrome P450 in the rat // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009. Vol. 5, N 6. P. 631–645. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425250902973703>
34. Watson A.M., Poloyac S.M., Howard G., Blouin R.A. Effect of leptin on cytochrome P-450, conjugation, and antioxidant enzymes in the ob/ob mouse // *Drug Metab. Dispos.* 1999. Vol. 27, N 6. P. 695–700.
35. Yoshinari K., Takagi S., Yoshimasa T., Sugatani J., Miwa M. Hepatic CYP3A expression is attenuated in obese mice fed a high-fat diet // *Pharm. Res.* 2006. Vol. 23, N 6. P. 1188–1200. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-006-0071-6>
36. Nebaihi H.M.A., Batran R.A., Ussher J.R., Maayah Z.H., El-Kadi A.O.S., Brocks D.R. Dietary-induced obesity, hepatic cytochrome P450, and lidocaine metabolism: comparative effects of high-fat diets in mice and rats and reversibility of effects with normalization of diet // *J. Pharm. Sci.* 2020. Vol. 109, N 2. P. 1199–1210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.11.007>
37. Tomankova V., Liskova B., Skalova L., Bartikova H., Bousova I., Jourova L. et al. Altered cytochrome P450 activities and expression levels in the liver and intestines of the monosodium glutamate-induced mouse model of human obesity // *Life Sci.* 2015. Vol. 133. P. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.014>
38. Vomhof-DeKrey E.E., Picklo M.J. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 activity reduces hypertrophy in 3T3-L1 adipocytes // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. Vol. 53, N 4. P. 690–700. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.047>
39. Panchal S.K., Poudyal H., Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142, N 6. P. 1026–1032. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.111.157263>
40. Pittala V., Vanella L., Salerno L., Romeo G., Marrazzo A., Di Giacomo C. et al. Effects of polyphenolic derivatives on heme oxygenase-system in metabolic dysfunctions // *Curr. Med. Chem.* 2018. Vol. 25, N 13. P. 1577–1595. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170616110748>
41. Stoll P., Schwer C.I., Goebel U., Buerkle H., Hoetzel A., Schmidt R. Hepatic steatosis prevents heme oxygenase-1 induction by isoflurane in the rat liver // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17, N 37. P. 4184–4190. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i37.4184>
42. Son Y., Lee J.H., Chung H.-T., Pae H.-O. Therapeutic roles of heme oxygenase-1 in metabolic diseases: curcumin and resveratrol analogues as possible inducers of heme oxygenase-1 // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013. Vol. 2013. Article ID 639541. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/639541>

References

1. Brill M.J., Diepstraten J., van Rongen A., van Kralingen S., van den Anker J.N., Knibbe C.A. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51 (5): 277–304. DOI: <https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>
2. Drummond G.S., Baum J., Greenberg M., Lewis D., Abraham N.G. HO-1 overexpression and underexpression: clinical implications. *Arch Biochem Biophys.* 2019; 673: 108073. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108073>
3. Vasileva L.V., Savova M.S., Amirova K.M., Dinkova-Kostova A.T., Georgiev M.I. Obesity and NRF2-mediated cytoprotection: where is the missing link? *Pharmacol Res.* 2020; 156: 104760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104760>
4. Tutelyan V.A., Kiseleva T.L., Kochetkova A.A., Smirnova E.A., Kiseleva M.A., Sarkisyan V.A. Promising sources of phytonutrients for specialized foods with a modified carbohydrate profile: the experience of traditional medicine. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 84 (4): 46–60. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00050> (in Russian)
5. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biologically active substances of plant origin. Flavonols and flavones: prevalence, dietary sources and consumption. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 85 (1): 4–22 (in Russian)
6. Murray M. Altered CYP expression and function in response to dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. *Curr Drug Metab.* 2006; 7 (1): 67–81. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920006774832569>
7. Apryatin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V., et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiol Rep.* 2019; 7 (4): e13987. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
8. Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., Illiano P., Caffino L., Sanna F., et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *J Neurosci.* 2018; 38 (8): 1959–72. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018>
9. Aksenov I.V., Avren'eva L.I., Guseva G.V., Trusov N.V., Balakina A.S., Mzhelskaya K.V., et al. Effects of quercetin on protective capacity in rats fed a high-fructose diet. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (5): 6–12. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10047> (in Russian)
10. Mzhelskaya K.V., Shipelin V.A., Shumakova A.A., Musaeva A.D., Soto J.S., Riger N.A., et al. Effects of quercetin on the neuromotor function and behavioral responses of Wistar and Zucker rats fed a high-

- fat and high-carbohydrate diet. *Behav Brain Res.* 2020; 378: 112270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112270>
11. Mzhelskaya K.V., Trusov N.V., Apryatin S.A., Soto J.S., Gmshinski I.V., Tutelyan V.A. Effect of quercetin on the expression of the carbohydrate and lipid metabolism genes in the liver of rats with genetic and alimentary obesity. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (2): 6–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10012> (in Russian)
 12. Alexandre de Artinano A., Miguel Castro M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2009; 102 (9): 1246–53. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114509990729>
 13. Pico C., Sanchez J., Oliver P., Palou A. Leptin production by the stomach is up-regulated in obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res.* 2002; 10 (9): 932–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2002.127>
 14. Picklo M.J., Long E.K., Vomhof-DeKrey E.E. Glutathionyl systems and metabolic dysfunction in obesity. *Nutr Rev.* 2015; 73 (12): 858–68. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv042>
 15. Curtis J.M., Grimsrud P.A., Wright W.S., Xu X., Foncea R.E., Graham D.W., et al. Downregulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein 578 carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 2010; 59 (5): 1132–42. DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-1105>
 16. Kirpich I.A., Gobejshvili L.N., Bon Homme M., Waigel S., Cave M., Arteel G., et al. Integrated hepatic transcriptome and proteome analysis of mice with high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem.* 2011; 22 (1): 38–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.009>
 17. Matoušková P., Bártíková H., Boušová I., Levorova L., Szotakova B., Skalova L. Drug-metabolizing and antioxidant enzymes in monosodium l-glutamate obese mice. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43 (2): 258–65. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.114.061176>
 18. Dastidar S.G., Jagatheesan G., Haberzettl P., Shah J., Hill B.G., Bhatnagar A., et al. Glutathione S-transferase P deficiency induces glucose intolerance via JNK-dependent enhancement of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018; 315 (5): E1005–18. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00345.2017>
 19. Frohner B.I., Sinaiko A.R., Serrot F.J., Foncea R.E., Moran A., Ikramuddin S., et al. Increased adipose protein carbonylation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19 (9): 1735–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.115>
 20. Amiot M.J., Riva C., Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev.* 2016; 17 (7): 573–86. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12409>
 21. Pérez-Pérez A., Vilarino-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sanchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 35: 71–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>
 22. Wang B., Jin S., Li X., Zhou Q., Bai J., Shi Y., et al. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity. *Nutr Res.* 2013; 33 (11): 971–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.016>
 23. Diaz-Gerevini G.T., Repossi G., Dain A., Tarres M.C., Das U.N., Eynard A.R. Beneficial action of resveratrol: how and why? *Nutrition.* 2016; 32 (2): 174–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.017>
 24. Kravchenko L.V., Aksenov I.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Avren'eva L.I. Effects of dietary fat level on the xenobiotic metabolism enzymes activity and antioxidant enzymes in rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; 81 (1): 24–9. (in Russian)
 25. Abdussalam A., Elshenawy O.H., Bin Jordan Y.A., El-Kadi A.O.S., Brocks D.R. The obesogenic potency of various high-caloric diet compositions in male rats, and their effects on expression of liver and kidney proteins involved in drug elimination. *J Pharm Sci.* 2017; 106 (6): 1650–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.002>
 26. Lupp A., Karge E., Deufel T., Oelschlagers H., Fleck C. Ciprofibrate, clofibric acid and respective glycinate derivatives. Effects of a four-week treatment on male lean and obese Zucker rats. *Arzneimittelforschung.* 2008; 58 (5): 225–41. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296499>
 27. Roe A.L., Howard G., Blouin R., Snawder J.E. Characterization of cytochrome P450 and glutathione S-transferase activity and expression in male and female ob/ob mice. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23 (1): 48–53. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800756>
 28. Miyauchi E., Tachikawa M., Declèves X., Uchida Y., Bouillot J.-L., Poitou C., et al. Quantitative atlas of cytochrome P450, UDP-glucuronosyltransferase, and transporter proteins in jejunum of morbidly obese subjects. *Mol Pharm.* 2016; 13 (8): 2631–40. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00085>
 29. López-Vicario C., Alcaraz-Quiles J., García-Alonso V., Rius B., Hwang S.H., Titos E., et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: role for omega-3 epoxides. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (2): 536–41. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1422590112>
 30. Manzella C., Singhal M., Alrefai W.A., Saksena S., Dudeja P.K., Gill R.K. Serotonin is an endogenous regulator of intestinal CYP1A1 via AhR. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 6103. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24213-5>
 31. Soares-da-Silva P., Pinto-do-O P.C., Bertorello A.M. Antagonistic actions of renal dopamine and 5-hydroxytryptamine: increase in Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity in renal proximal tubules via activation of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol.* 1996; 117 (6): 1199–203. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb16716.x>
 32. Zhu X.-Y., Xia H.-G., Wang Z.-H., Li B., Jiang H.-Y., Li D.-L., et al. In vitro and in vivo approaches for identifying the role of aryl hydrocarbon receptor in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Toxicol Lett.* 2020; 319: 85–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.10.010>
 33. Wójcikowski J., Władysława A.D. The brain dopaminergic system as an important center regulating liver cytochrome P450 in the rat. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009; 5 (6): 631–45. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425250902973703>
 34. Watson A.M., Poloyac S.M., Howard G., Blouin R.A. Effect of leptin on cytochrome P-450, conjugation, and antioxidant enzymes in the ob/ob mouse. *Drug Metab Dispos.* 1999; 27 (6): 695–700.
 35. Yoshinari K., Takagi S., Yoshimasa T., Sugatani J., Miwa M. Hepatic CYP3A expression is attenuated in obese mice fed a high-fat diet. *Pharm Res.* 2006; 23 (6): 1188–200. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-006-0071-6>
 36. Nebaihi H.M.A., Batran R.A., Ussher J.R., Maayah Z.H., El-Kadi A.O.S., Brocks D.R. Dietary-induced obesity, hepatic cytochrome P450, and lidocaine metabolism: comparative effects of high-fat diets in mice and rats and reversibility of effects with normalization of diet. *J Pharm Sci.* 2020; 109 (2): 1199–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.11.007>
 37. Tomankova V., Liskova B., Skalova L., Bartikova H., Bousova I., Jourova L., et al. Altered cytochrome P450 activities and expression levels in the liver and intestines of the monosodium glutamate-induced mouse model of human obesity. *Life Sci.* 2015; 133: 15–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.014>
 38. Vomhof-DeKrey E.E., Picklo M.J. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 activity reduces hypertrophy in 3T3-L1 adipocytes. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53 (4): 690–700. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.047>
 39. Panchal S.K., Poudyal H., Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr.* 2012; 142 (6): 1026–32. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.111.157263>
 40. Pittala V., Vanella L., Salerno L., Romeo G., Marrazzo A., Di Giacomo C., et al. Effects of polyphenolic derivatives on heme oxygenase-system in metabolic dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2018; 25 (13): 1577–95. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170616110748>
 41. Stoll P., Schwer C.I., Goebel U., Buerkle H., Hoetzel A., Schmidt R. Hepatic steatosis prevents heme oxygenase-1 induction by isoflurane in the rat liver. *World J Gastroenterol.* 2011; 17 (37): 4184–90. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i37.4184>
 42. Son Y., Lee J.H., Chung H.-T., Pae H.-O. Therapeutic roles of heme oxygenase-1 in metabolic diseases: curcumin and resveratrol analogues as possible inducers of heme oxygenase-1. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 639541. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/639541>

Для корреспонденции

Козин Станислав Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории проблем распределения стабильных изотопов в живых системах ЮНЦ РАН (Ростов-на-Дону) и отдела биологически активных веществ им. А.Я. Шурыгина ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»
 Адрес: 350040, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149
 E-mail: kozinsv85@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9881-259X>

Козин С.В.^{1,2}, Кравцов А.А.^{1,2}, Кравченко С.В.^{1,3}, Иващенко Л.И.¹

Антиоксидантный и анксиолитический эффекты *Bifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией

Antioxidant and anxiolytic effect of *Bifidobacterium adolescentis* and *Lactobacillus acidophilus* under conditions of normobaric hypoxia with hypercapnia

Kozin S.V.^{1,2}, Kravtsov A.A.^{1,2}, Kravchenko S.V.^{1,3}, Ivashchenko L.I.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», 350040, г. Краснодар, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», 344006, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация

¹ Kuban State University, 350040, Krasnodar, Russian Federation

² Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, 344006, Rostov-on-Don, Russian Federation

³ Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russian Federation

Исследования последних лет показали, что между головным мозгом и кишечником существует тесная связь посредством нейрональных, эндокринных и иммунных путей. Введение в рацион человека и животных пробиотиков способствует снижению уровня тревожности и депрессии, а также воспалительных процессов во время эмоционального стресса.

*Цель работы – исследование влияния внутрижелудочного введения *Bifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* на окислительные процессы в тканях головного мозга и уровень тревожности крыс в условиях нормоксии и острой гипоксии с гиперкапнией.*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Козин С.В., Кравцов А.А., Кравченко С.В., Иващенко Л.И. Антиоксидантный и анксиолитический эффекты *Bifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-63-72>

Статья поступила в редакцию 21.10.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Kozin S.V., Kravtsov A.A., Kravchenko S.V., Ivashchenko L.I. Antioxidant and anxiolytic effect of *Bifidobacterium adolescentis* and *Lactobacillus acidophilus* under conditions of normobaric hypoxia with hypercapnia. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 63–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-63-72> (in Russian)

Received 21.10.2020. **Accepted** 11.03.2021.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 64 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 2,5 мес (масса тела от 240 до 270 г). Животные были разделены на 4 группы: 1-я группа – контроль; 2-я – гипоксия; 3-я группа – гипоксия + пробиотики; 4-я группа – пробиотики. В каждой группе было 16 животных, половина из них участвовала в поведенческом тесте, а другая половина – в биохимических исследованиях. Крысам 3-й и 4-й групп в течение 30 сут до гипоксии вводили перорально лиофилизат бактерий *Bifidobacterium adolescentis* MC-42, *Lactobacillus acidophilus* A-97 и *Lactobacillus acidophilus* A-630. Суточная доза пробиотиков на единицу животного составила 1×10^9 КОЕ, вводимая в объеме 1 см³. Острую гипоксию с гиперкапнией моделировали, помещая крыс в герметичные сосуды емкостью 1 л до первого агонального вдоха. Через 1 сут в тканях головного мозга окислительные процессы оценивали методом хемилюминесценции и по концентрации малонового диальдегида (МДА); определяли активность каталазы. Уровень тревожности крыс исследовали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

Результаты и обсуждение. По сравнению с другими группами в тканях головного мозга гипоксированных животных, не получавших *B. adolescentis* и *L. acidophilus*, происходили более интенсивные процессы свободнорадикального окисления. Это выражалось статистически значимым увеличением интенсивности хемилюминесценции и концентрации МДА на 38 и 15% соответственно по сравнению с контролем. В тканях головного мозга этих животных на 10% была снижена ($p < 0,01$) активность каталазы. При этом в группе крыс, получавших *B. adolescentis* и *L. acidophilus* и подвергшихся острой гипоксии, значение светосуммы хемилюминесценции было на 22% меньше ($p < 0,01$), чем в гипоксированной группе без приема пробиотиков, а концентрация МДА и активность каталазы сохранялись на уровне физиологической нормы и не отличались от контроля. Также гипоксированные животные, получавшие биомассу лакто- и бифидобактерий, имели более низкий уровень тревожности и более высокую исследовательскую активность, выражающуюся в увеличении количества заходов в открытые и закрытые рукава, более продолжительным пребыванием в открытых рукавах и в центре лабиринта и более частым выполнением ориентировочных реакций и свешиваний.

Заключение. Предварительное догипоксическое введение *B. adolescentis* и *L. acidophilus* уменьшает развитие окислительного стресса в тканях головного мозга крыс и снижает показатели тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», проявляя тем самым антиоксидантный и анксиолитический эффекты.

Ключевые слова: гипоксия с гиперкапнией, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus acidophilus*, пробиотики, малоновый диальдегид, хемилюминесценция, каталаза, тревожность

Research in recent years has shown that there is a close connection between the brain and the intestine through neuronal, endocrine and immune pathways. The introduction of probiotics into the diet of animals and humans helps to reduce the level of anxiety and depression, as well as inflammatory processes during emotional stress.

The aim of this work was to study the effect of intragastric administration of *Bifidobacterium adolescentis* and *Lactobacillus acidophilus* on oxidative processes in the brain tissues and the level of anxiety in rats under conditions of normoxia and acute hypoxia with hypercapnia.

Material and methods. The experiment was performed on 64 male Wistar rats aged 2.5 months (body weight from 240 to 270 g). The animals were divided into 4 groups: group 1 – control; 2 – hypoxia; 3 – hypoxia + probiotics; 4 – probiotics. There were 16 animals in each group; half of them participated in the behavioral test, and the other half in the biochemical studies. Rats of groups 3 and 4 were orally administered lyophilized bacteria *Bifidobacterium adolescentis* MC-42, *Lactobacillus acidophilus* A-97, and *Lactobacillus acidophilus* A-630 for 30 days before hypoxia. The daily dose of probiotics was 1×10^9 CFU per animal, administered in a volume of 1 ml. Acute hypoxia with hypercapnia was simulated by placing rats in airtight vessels with a capacity of 1 L before the first agonal inhalation. A day later, in the brain tissues oxidative processes were assessed by the chemiluminescence method and by the level of malone dialdehyde (MDA). The activity of catalase in brain tissues was also determined. The level of anxiety of rats was investigated in the «elevated plus maze» test.

Results. Compared to other groups, more intensive free radical oxidation took place in the brain tissues of hypoxified animals that did not receive *B. adolescentis* and *L. acidophilus*. There was a significant increase in chemiluminescence intensity and MDA level by 38 and 15%, respectively, compared with the control. In the brain tissues of these animals, catalase activity was reduced by 10% ($p < 0.01$). Moreover, in the group of rats treated with *B. adolescentis* and *L. acidophilus* and subjected to acute hypoxia, the value of the light sum of chemiluminescence was 22% lower ($p < 0.01$) than in the hypoxified group without taking probiotics, while the concentration of MDA and catalase activity remained at the level of physiological norms and did not differ from control. Hypoxified animals receiving biomass of lactobacteria and bifidobacteria had also a lower level of anxiety and a higher exploratory activity, expressed in an increase in the number of entries in the open and closed arms, a longer stay in the open arms and the center of the maze, and more frequent performance of orientation reactions and hanging.

Conclusion. Pre-hypoxic administration of *B. adolescentis* and *L. acidophilus* reduces the development of oxidative stress in rat brain tissues and reduces anxiety indices in the «elevated plus maze» test, thereby exhibiting antioxidant and anxiolytic effects.

Keywords: hypercapnic hypoxia, probiotics, *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus acidophilus*, malone dialdehyde, chemiluminescence, catalase, anxiety

Гипоксия представляет собой процесс, связанный с неправильным снабжением тканей кислородом и возникающий в организме на фоне различных патологических процессов. Наиболее распространенными

заболеваниями, связанными с гипоксией, являются ишемическая болезнь сердца и инсульт головного мозга. Недостаточное поступление кислорода в ткани головного мозга запускает процессы, приводящие к гибели

ли нейронов. Гипоксия сопровождается гиперпродукцией активных форм кислорода, активных форм азота и инициацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1]. Окислительный стресс и ацидоз способствуют развитию нейровоспалительных процессов и глутаматной эксайтотоксичности в тканях головного мозга [2]. Совокупность данных явлений порождает тяжелые неврологические последствия, к которым относятся продолжительную депрессию и ослабление когнитивных функций [3]. Для коррекции постинсультных состояний используют комбинированную терапию, состоящую из антиоксидантных, противовоспалительных и ноотропных препаратов [4]. Несмотря на это остается актуальным поиск новых средств, повышающих резистентность организма к гипоксическому воздействию.

В последнее время в мировой литературе уделяется большое внимание двунаправленной связи между кишечником и головным мозгом, называемой «ось кишечник–мозг», а также влиянию микробиоты кишечника на эту связь. Известно, что у людей с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта развиваются сопутствующие депрессивные расстройства, а моделирование у животных инфекционных и неинфекционных энтероколитов приводит к появлению тревожности и ангедонии, а также к уменьшению когнитивных способностей [5]. Установлено, что бифидобактерии *B. breve* 1205, *B. longum* 1714, *B. longum* NCC3001 и *B. longum* R0175 уменьшают тревожность животных и снижают интенсивность воспалительных процессов в моделях различного эмоционального стресса [6–9].

Изменения микробиоты кишечника могут быть факторами риска развития острого ишемического инсульта, и наоборот, а применение пробиотиков способствует снижению выраженности последствий этого заболевания [10–13]. Также показано, что пробиотики снижают риск развития сепсиса в кишке и легочной пневмонии у госпитализированных пациентов с травмой головного мозга, а нарушения состава микробиоты кишечника и профиля ее метаболитов могут служить потенциальными диагностическими и терапевтическими биомаркерами тяжести и прогрессирования травмы [14].

Сообщается, что дисфункция желудочно-кишечного тракта является потенциальным фактором патогенеза болезни Паркинсона (БП). Как и при нейротравме, изменения состава микробиоты и ее метаболитов можно использовать для ранней диагностики ряда нейродегенеративных расстройств, включая БП. Это согласуется с патофизиологическими данными о том, что включения альфа-синуклеина на ранних стадиях БП появляются в энтеральной нервной системе и только позднее достигают мозга, например, через блуждающий нерв [15, 16].

Ранее установлено, что потребление человеком и животными *Bifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* способствовало уменьшению воспалитель-

ных процессов в кишке и в головном мозге, снижению уровня тревожности и изменению экспрессии нейротрофического фактора в гипокампе [17, 18]. Указывается, что ряд штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способен к синтезу γ -аминомасляной кислоты [19–21] и способствует изменению секреции серотонина эндотелиальными клетками кишки посредством воздействия на эндогенную микробиоту [22]. В то же время данных о влиянии *Bifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* на тревожность и состояние окислительных процессов в мозге при гипоксическом воздействии нами не обнаружено. С другой стороны, данный вопрос представляется актуальным ввиду распространенности гипоксии как фактора развития патологий центральной нервной системы [23, 24]. К тому же в настоящее время продолжается поиск новых штаммов лакто- и бифидобактерий, обладающих терапевтическими свойствами. В связи с этим **целью** данной работы было исследование влияния рациона с включением бактерий *Bifidobacterium adolescentis* MC-42 и *Lactobacillus acidophilus* (штаммов А-97 и А-630) на окислительные процессы в тканях головного мозга и уровень тревожности крыс в условиях нормоксии и острой гипоксии с гиперкапнией.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 64 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 2,5 мес (масса тела от 240 до 270 г). В период проведения эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. Условия содержания животных: температура – 20–23 °С, влажность – 48±2%, освещение – режим 12/12 ч. В качестве подстилки использовали березовую стружку. На протяжении всего эксперимента животные потребляли стандартный концентрированный комбикорм по ГОСТ Р 50258 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия». Эксперименты проводили в соответствии с рекомендациями, разработанными Советом международных научных медицинских организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) «Международные руководящие принципы биомедицинских исследований на животных» в 2012 г. и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199 н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Лиофилизат бактерий *B. adolescentis* MC-42, *L. acidophilus* А-97 и *L. acidophilus* А-630 (ФГАНУ «ВНИМИ») разводили в физиологическом растворе и термостатировали в течение 1 ч при 37 °С каждый раз перед введением. Полученную суспензию вводили перорально в течение 30 сут утром перед кормлением в объеме 1 см³. Суточная доза вводимых пробиотиков составила 1×10⁹ КОЕ на 1 голову. Жизнеспособность пробиотических культур в исходном лиофилизате определяли методом глубинного посева в чашки Петри с полужидкой питательной средой МРС. Инкубацию проводили 72 ч при температуре 37 °С в анаэробной среде (аргоновая

атмосфера) по ГОСТ Р 56139-2014 «Продукты пищевые специализированные и функциональные. Методы определения и подсчета пробиотических микроорганизмов». Влияние *B. adolescentis* и *L. acidophilus* на антиоксидантные процессы в тканях головного мозга крыс и уровень тревожности определяли в условиях нормоксии (без воздействия гипоксии) и через 1 сут после гипоксического воздействия.

Острую гипоксию с гиперкапнией моделировали у крыс, помещая их в герметичные сосуды емкостью 1 дм³. Животные находились в таких условиях до появления первого агонального вдоха. После этого крыс извлекали и помещали в стандартные клетки.

Эксперименты проводили в первой половине светового дня. Животные были разделены на 4 группы по 16 животных в каждой:

1-я группа (контроль) – крысы, получавшие физиологический раствор в течение 30 сут без гипоксического воздействия;

2-я группа (гипоксия) – крысы, получавшие физиологический раствор в течение 30 сут и на 31-е сутки подвергнутые острой гипоксии;

3-я группа (гипоксия + пробиотики) – крысы, получавшие *B. adolescentis* и *L. acidophilus* в течение 30 сут и на 31-е сутки эксперимента подвергнутые острой гипоксии;

4-я группа (пробиотики) – крысы, получавшие *B. adolescentis* и *L. acidophilus* в течение 30 сут эксперимента без воздействия острой гипоксии.

Через 1 сут после гипоксии половина животных из каждой группы участвовала в поведенческом тесте, а оставшаяся половина подвергалась декапитации с целью проведения биохимических исследований головного мозга.

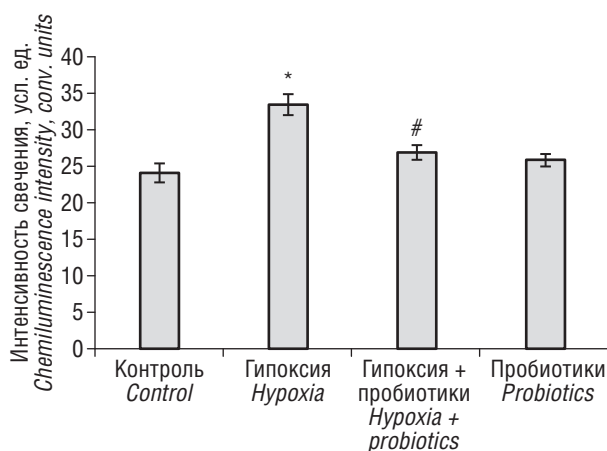


Рис. 1. Интенсивность хемилюминесценции тканей мозга крыс (M±m)

Здесь и на рис. 2, 3: статистически значимые отличия ($p < 0,01$): * – относительно контроля; # – в сравнении с гипоксической группой.

Fig. 1. Chemiluminescence intensity of rat brain tissues (M±m)

Here and in fig. 2–3: statistically significant differences ($p < 0,01$): * – relative to the control; # – compared to the hypoxic group.

Уровень тревожности животных исследовали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) [25, 26]. ПКЛ имел 2 открытых (ОР) и 2 закрытых (ЗР) рукава длиной 90 см и высотой стенок 15 см. Учитывали число заходов в ЗР лабиринта, число стоек и свешиваний, число заходов в ОР лабиринта и число подходов к дистальному концу ОР, а также время пребывания в ОР, ЗР и в центре лабиринта. Также оценивали количество действий, направленных на очищение шерстного покрова (груминг), которое является показателем тревожности животного. Все показатели в этих тестах регистрировали в течение 5 мин наблюдения.

Влияние на окислительные процессы в тканях головного мозга оценивали по интегральному показателю свечения (светосумма) хемилюминесцентной реакции и концентрации малонового диальдегида (МДА) – одного из продуктов ПОЛ. Светосумму хемилюминесценции регистрировали на хемилюминометре «SmartLum 5773» («ИнтерОптика-С», Россия) и выражали в условных единицах. По интенсивности хемилюминесценции судили о содержании свободных радикалов [27]. Содержание МДА определяли по концентрации окрашенного комплекса, образующегося при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой по методу Гаврилова [28]. Влияние на антиоксидантную систему мозга оценивали по активности каталазы, определенной по убыли перекиси водорода в среде инкубации по методу Королюка [29]. Концентрацию МДА и активность каталазы относили к 1 мг белка, содержание которого в тканях определяли методом Лоури.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10. Для оценки статистической значимости различий выборок применяли *U*-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Анализ результатов исследований показал, что в тканях головного мозга гипоксированных животных, в рационе которых не было *B. adolescentis* и *L. acidophilus*, происходили более интенсивные процессы свободнорадикального окисления. Так, интенсивность хемилюминесценции в данной группе (2-я группа) статистически значимо на 38% была больше, чем в контроле (рис. 1). Концентрация МДА также была статистически значимо выше по сравнению с контролем на 15% (рис. 2). Уменьшилась (на 10%, $p < 0,05$) в этой группе и каталазная активность (рис. 3).

При этом в группе животных, получавших пробиотики и подвергшихся острой гипоксии, наблюдались статистически значимо более низкие значения светосуммы хемилюминесценции и концентрации МДА по отношению ко 2-й группе, которые не отличались от показателя контрольных животных.

Активность каталазы в тканях головного мозга крыс 3-й группы также сохранялась на уровне контроля.

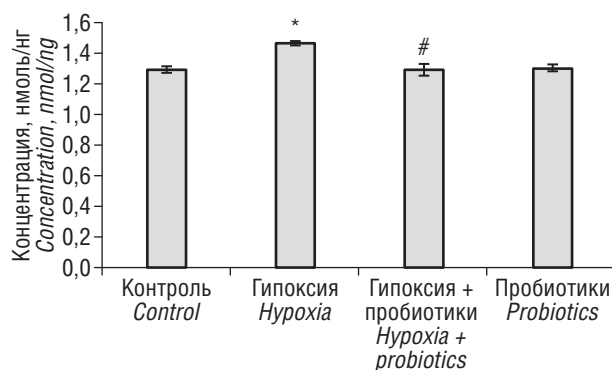


Рис. 2. Концентрация малонового диальдегида в тканях мозга крыс ($M \pm m$)

Fig. 2. Malone dialdehyde level in rat brain tissues ($M \pm m$)

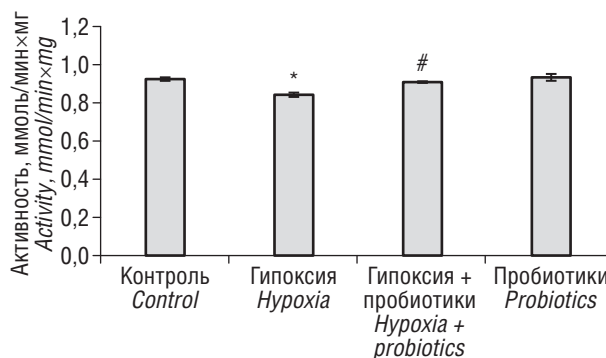


Рис. 3. Активность каталазы в тканях мозга крыс ($M \pm m$)

Fig. 3. Catalase activity in rat brain tissues ($M \pm m$)

У крыс 4-й группы, которым вводили лакто- и бифидобактерии, все показатели не отличались от контрольных значений.

Таким образом, введение в рацион животным *B. adolescentis* и *L. acidophilus* приводило к увеличению антиоксидантного потенциала головного мозга при гипоксическом воздействии.

Исследование уровня тревожности в тесте ПКЛ показало следующие результаты (см. таблицу). Гипоксия с гиперкапнией способствовала развитию тревожного состояния у животных как 2-й, так и 3-й группы. Однако наиболее сильный гипоксический эффект наблюдался у животных, не получавших лакто- и бифидобактерий. Это выражалось в статистически значимом ($p < 0,05$) уменьшении числа заходов в ЗР и ОР на 70 и 73% по сравнению с контрольной группой (1-я группа). Также у гипоксированных животных, не получавших пробиотики (группа гипоксия), увеличилось время пребывания в ЗР на 24% и сократилось время нахождения в ОР лабиринта на 85% по сравнению с контрольными показателями. Исследовательская активность животных данной группы имела минимальные значения, при этом количество груминга было максимально. Так, количество ориентировочных реакций и количество свешиваний было меньше контрольных показателей на 39 и 60% соответственно ($p < 0,05$). Подход к дистальному краю в гипоксированной группе осуществили 2 крысы с общим количеством подходов, равным 2, тогда как в контрольной группе к краю ОР подошли 6 животных с общим количеством подходов 8. Приведенные данные указывают на развитие тревожного состояния на фоне перенесенной острой гипоксии с гиперкапнией. В 3-й группе животных (гипоксия + пробиотики), подвергшихся гипоксии и получавших *B. adolescentis* и *L. acidophilus*, показатели тревожности были меньше, чем во 2-й группе (гипоксия), и некоторые из них были на уровне контроля. Так, количество заходов в ЗР и ОР было в 2,3 и 1,8 раза больше ($p < 0,05$), чем у животных 2-й группы (гипоксия). Время нахождения в ЗР, количество свешиваний и стоек было статистиче-

ски значимо выше, чем во 2-й группе, и находилось на уровне контрольных значений. Интенсивность груминга также не отличалось от контроля. К дистальному краю подходили 3 крысы с общим количеством подходов, равным 4.

Прием *B. adolescentis* и *L. acidophilus* в 4-й группе (пробиотики) не оказал существенного влияния на показатели исследовательской активности и груминг, тогда как двигательная активность этих животных была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе.

Обсуждение

Уменьшение парциального давления в тканях головного мозга вызывает нарушение работы электрон-транспортной цепи митохондрий, в результате которого происходит чрезмерное образование активных форм кислорода, инициация ПОЛ, что в конечном счете приводит к развитию в тканях окислительного стресса. Снижение активности каталазы может быть обусловлено общим подавлением ферментативного звена антиоксидантной системы на фоне развивающегося ацидоза. Длительное введение (30 сут) экспериментальным животным *B. adolescentis* и *L. acidophilus* до гипоксического воздействия способствовало сохранению каталазной активности, а также уменьшению последствий окислительного стресса в тканях головного мозга крыс.

Нарушения молекулярно-клеточных и биохимических процессов вследствие гипоксии могут приводить к повреждениям областей мозга с сопутствующим неврологическим дефицитом и поведенческой дисфункцией. Известно, что между развитием окислительного стресса и нейровоспалением существует двунаправленная связь. С одной стороны, процессы ПОЛ способствуют повреждению целостности мембран нейронов и выходу деструктурированных макромолекул во внеклеточное пространство. Данные события приводят

Показатели тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», $M \pm m$

Indicators of rats' anxiety in the «elevated plus maze» test, $M \pm m$

Показатель Indicator	1-я группа (контроль) 1 st group (control)	2-я группа (гипоксия) 2 nd group (hypoxia)	3-я группа (гипоксия + пробиотики) 3 rd group (hypoxia + probiotics)	4-я группа (пробиотики) 4 th group (probiotics)
Число заходов в закрытые рукава Number of entries in the closed arms	10±1	3±1*	7±1*,#	8±1*,#
Число заходов в открытые рукава Number of entries in the open arms	2,2±0,4	0,6±0,2*	1,1±0,3	1,3±0,2
Время в закрытых рукавах, с Time spent in closed arms, sec	220±8	273±5*	226±11#	247±8*,#
Время в открытых рукавах, с Time spent in open arms, sec	26±5	4±2*	14±4	10±2*
Груминг Grooming	1,3±0,5	3,0±0,7	1,0±0,3	1,5±0,3
Количество свешиваний Number of hanging	5,1±0,9	1,8±0,4*	5,7±0,8#	4,2±0,8#
Стойки Orienting reactions	13±2	8±1*	12±1#	12±2#

Примечание. Статистически значимые отличия ($p < 0,01$): * – относительно контроля; # – в сравнении с гипоксической группой.

Note. Statistically significant differences ($p < 0,01$): * – relative to the control; # – compared to the hypoxic group.

к усиленной работе иммунных клеток в головном мозге, таких как микроглия, нейтрофилы и макрофаги. Повышенная секреция провоспалительных цитокинов этими клетками способствует дальнейшему развитию окислительного стресса и усилению нейротоксичности [30]. Повышенное образование интерлейкинов (IL-1 β , IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF- α) активирует ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники, вызывая секрецию адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов [31].

Наблюдаемое нами анксиолитическое и антиоксидантное действие в постгипоксический период на фоне введения *B. adolescentis* и *L. acidophilus* может быть связано со следующими эффектами, описанными в литературе по отношению к бифидо- и лактобактериям. Предварительное введение в рацион грызунам *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium infantis* способствовало снижению уровня IL-6 и TNF- α в тканях толстой кишки на модели острого колита и ваготомии [32]. Моделирование кишечного мукозита путем введения фторурацила приводило к развитию воспалительной реакции и высвобождению цитокинов [33]. При этом предварительное введение *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis* уменьшало уровень IL-6 и TNF- α в тканях кишки. Эксперимент с перевязкой передней нисходящей коронарной артерии у крыс показал, что введение в рацион животных *Lactobacillus helveticus* R0052 и *B. longum* R0175 уменьшало время пассивного состояния в тесте Парлсона и снижало концентрацию IL-1 β в плазме крови [9]. Авторами работы [33] указывается, что продолжительное пероральное введение *B. adolescentis* заметно увеличивало время нахождения в центре открытого поля и ОР ПКЛ, а также способствовало снижению концентрации IL-1 β и TNF- α и увеличению экспрессии нейротрофического фактора

мозга в тканях гипокампа. В литературе есть сведения, указывающие на то, что многие штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способны к синтезу γ -аминомасляной кислоты [19, 20] и изменению секреции серотонина эндотелиальными клетками кишки путем влияния на эндогенную микробиоту [21, 22, 34, 35].

Существует двунаправленная связь между функционированием центральной нервной системы и кишечника через нейрональные, эндокринные и иммунные пути [36]. Тем не менее во многом механизм влияния кишечной микробиоты на функциональное состояние головного мозга остается не вполне ясным. Пробиотики оказывают влияние на уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также могут корректировать полученные в результате гипоксического воздействия нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [37] и снижать действие стрессовых гормонов [38, 39]. Нейроактивные молекулы, вырабатываемые пробиотиками в кишечнике, попадая в русло крови, не могут проходить через гематоэнцефалический барьер и оказывать прямого действия на клетки головного мозга. Есть предположение, что действие этих «микробных медиаторов» реализуется через активацию рецепторов, расположенных на афферентах спинного и блуждающего нерва [40–42]. Известно, что блуждающий нерв принимает участие в работе врожденного иммунитета. Этот контур активируется про- и противовоспалительными цитокинами и передает информацию в ядра ствола головного мозга, а его электрическая стимуляция способствует снижению уровня окислительного стресса и уменьшению смертности при ишемической реперфузии миокарда у крыс, а также обеспечивает защиту и уменьшение воспаления при 45-минутном пережатии чревной артерии с последующей реперфузией [43, 44].

Мы предполагаем, что уменьшение окислительного стресса и нормализация каталазной активности в тканях головного мозга крыс, а также снижение уровня тревожности в условиях гипоксии при применении пробиотиков может быть связана с уменьшением секреции стрессовых гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и снижением выделения провоспалительных молекул. Это предположение требует отдельного рассмотрения и экспериментального подтверждения.

Заключение

Наблюдаемый анксиолитический и антиоксидантный эффекты предварительного (до экспериментальной модели острой гипоксии с гиперкапнией) введения *B. adolescentis* и *L. acidophilus* говорят о целесообразности дальнейших исследований пробиотиков (в частности, исследованных в данной работе) в качестве средств, потенциально полезных в профилактике гипоксических состояний.

Сведения об авторах

Козин Станислав Владимирович (Stanislav V. Kozin) – младший научный сотрудник лаборатории проблем распределения стабильных изотопов в живых системах ЮНЦ РАН (Ростов-на-Дону, Российская Федерация) и отдела биологически активных веществ им. А.Я. Шурыгина ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: kozinsv85@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9881-259X>

Кравцов Александр Анатольевич (Aleksandr A. Kravtsov) – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории проблем распределения стабильных изотопов в живых системах ЮНЦ РАН (Ростов-на-Дону, Российская Федерация), научный сотрудник отдела биологически активных веществ им. А.Я. Шурыгина ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: aakravtsov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2462-577X>

Кравченко Сергей Владимирович (Sergey V. Kravchenko) – ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, лаборант отдела биологически активных веществ им. А.Я. Шурыгина ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: ksv.1991@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>

Ивашенко Лев Игоревич (Lev I. Ivashchenko) – студент кафедры общей, неорганической химии и информационно-вычислительных технологий в химии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: chemical000brains@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8615-9615>

Литература

1. Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Церебральные механизмы гипоксического/ишемического посткондиционирования // *Биохимия*. 2017. № 3. С. 542–551. DOI: <https://doi.org/10.1134/S000629791703018X>
2. Lee R.H.C., Lee M.H.H., Wu C.Y.C., Couto e Silva A., Possoit H.E., Hsieh T.H. et al. Cerebral ischemia and neuroregeneration // *Neural Regen. Res.* 2018. Vol. 13, N 3. P. 373–385. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228711>
3. Paolucci S., Iosa M., Coiro P., Venturiero V., Savo A., De Angelis D. et al. Post-stroke depression increases disability more than 15% in ischemic stroke survivors: a case-control study // *Front. Neurol.* 2019. Vol. 10. Article ID 926. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00926>
4. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 14, № 1. С. 63–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF14163-70>
5. Latorre R., Sternini C., De Giorgio R., Greenwood-Van Meerfeld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication // *Neurogastroenterol. Motil.* 2016. Vol. 28, N 5. P. 620–630. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12754>
6. Savignac H.M., Tramullas M., Kiely B., Dinan T.G. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain // *Behav. Brain Res.* 2015. Vol. 287. P. 59–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.044>
7. Savignac H.M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice // *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26, N 11. P. 1615–1627. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>
8. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X. et al. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication // *Neurogastroenterol. Motil.* 2011. Vol. 23, N 12. P. 1132–1139. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>
9. Arseneault-Bréard J., Rondeau I., Gilbert K., Girard Stéphanie-Anne, Tompkins T.A., Godbout R. et al. Combination of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 107, N 12. P. 1793–1799. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114511005137>
10. Battaglini D., Pimentel-Coelho P.M., Robba C., Dos Santos C.C., Cruz F.F., Pelosi P. et al. Gut microbiota in acute ischemic stroke: from pathophysiology to therapeutic implications // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. Article ID 598. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00598>
11. Akhoundzadeh K., Vakili A., Shadnoush M., Sadeghzadeh J. Effects of the oral ingestion of probiotics on brain damage in a transient model of focal cerebral ischemia in mice // *Iran J. Med. Sci.* 2018. Vol. 43, N 1. P. 32–40. PMID: PMC5775992.

12. Rahmati H., Momenabadi S., Vafaei A.A., Bandegi A. R., Maza-heri Z., Vakili A. Probiotic supplementation attenuates hippocampus injury and spatial learning and memory impairments in a cerebral hypoperfusion mouse model // *Mol. Biol. Rep.* 2019. Vol. 46, N 5. P. 4985–4995. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04949-7>
13. Yamashiro K., Tanaka R., Urabe T., Ueno Y., Yamashiro Y., Nomoto K. et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 2. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176062>
14. Rice M.W., Pandya J.D., Shear D.A. Gut microbiota as a therapeutic target to ameliorate the biochemical, neuroanatomical, and behavioral effects of traumatic brain injuries // *Front. Neurol.* 2019. Vol. 10. Article ID 875. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00875>
15. Sun M.F., Shen Y.Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease // *Ageing Res. Rev.* 2018. Vol. 45. P. 53–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>
16. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 17. Article ID 4121. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174121>
17. Kouchaki E., Tamtaji O.R., Salami M., Bahmani F., Kakhaki R.D., Akbari E. et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Nutr.* 2017. Vol. 36, N 5. P. 1245–1249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.015>
18. Tian P., Wang G., Zhao J., Zhang H., Chen W. Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis // *J. Nutr. Biochem.* 2019. Vol. 66. P. 43–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.007>
19. Duranti S., Ruiz L., Lugli G.A., Tames H., Milani C., Mancabelli L. et al. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. Article ID 14112. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70986-z>
20. Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S., Klimina K.M., Kovtun A.S., Averina O.V. et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota // *Anaerobe.* 2016. Vol. 42. P. 197–204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011>
21. Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine // *J. Appl. Microbiol.* 2012. Vol. 113, N 2. P. 411–417. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>
22. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovsky V.S. Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2017. Vol. 9, N 3. P. 215–234. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9262-1>
23. Ferrer I., Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases // *Handb. Clin. Neurol.* 2017. Vol. 145. P. 79–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00007-9>
24. Rahaman P., Del Bigio M.R. Histology of brain trauma and hypoxia-ischemia // *Acad. Forensic Pathol.* 2018. Vol. 8, N 3. P. 539–554. DOI: <https://doi.org/10.1177/1925362118797728>
25. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Москва : Высшая школа, 1991. 399 с.
26. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва : Медицина, 2005. 832 с.
27. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1995. 87 с.
28. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии.* 1987. Т. 33, № 1. С. 118–122.
29. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело.* 1988. № 1. С. 16–19.
30. Surace M.J., Block M.L. Targeting microglia-mediated neurotoxicity: the potential of NOX2 inhibitors // *Cell. Mol. Life Sci.* 2012. Vol. 69, N 14. P. 2409–2427. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1015-4>
31. Pace T.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression // *Brain Behav. Immun.* 2007. Vol. 21, N 1. P. 9–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
32. van der Kleij H., O'Mahony C., Shanahan F., O'Mahony L., Bienenstock J. Protective effects of Lactobacillus rhamnosus [corrected] and Bifidobacterium infantis in murine models for colitis do not involve the vagus nerve // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 295, N 4. P. 1131–1137. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90434.2008>
33. Quaresma M., Damasceno S., Monteiro C., Lima F., Mendes T., Lima M. et al. Probiotic mixture containing Lactobacillus spp. and Bifidobacterium spp. attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice // *Nutr. Cancer.* 2020. Vol. 72, N 8. P. 1355–1365. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1675719>
34. Yano J.M. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis // *Cell.* 2015. Vol. 161, N 2. P. 264–276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
35. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals // *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019. Vol. 11, N 4. P. 1071–1085. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09583-0>
36. Guo Y., Xie J.P., Deng K., Li X., Yuan Y., Xuan Q. et al. Prophylactic effects of Bifidobacterium adolescentis on anxiety and depression-like phenotypes after chronic stress: a role of the gut microbiota-inflammation axis // *Front. Behav. Neurosci.* 2019. Vol. 13. Article ID 126. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00126>
37. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat // *J. Psychiatr. Res.* 2008. Vol. 43, N 2. P. 164–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2008.03.009>
38. Swaab D.F., Bao A.M., Lucassen P.J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration // *Ageing Res. Rev.* 2005. Vol. 4, N 2. P. 141–194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.003>
39. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease // *Cell Host Microbe.* 2018. Vol. 23, N 6. P. 716–724. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
40. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 6. Article ID 1482. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20061482>
41. Du Y., Gao X.R., Peng L., Ge J.F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression // *Heliyon.* 2020. Vol. 6, N 6. Article ID e04097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04097>
42. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. Vol. 12, N 8. P. 453–466. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3071>
43. Andersson U., Tracey K.J. Reflex principles of immunological homeostasis // *Annu. Rev. Immunol.* 2012. Vol. 30. P. 313–335. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075015>
44. Altavilla D., Guarini S., Bitto A., Mioni C., Giuliani D., Bigiani A. et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappaB activation, blunts TNF-alpha production, and protects against splanchnic artery occlusion shock // *Shock.* 2006. Vol. 25, N 5. P. 500–506. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000209539.91553.82>

References

1. Vetrov O.V., Rybnikova E.A., Samoylov M.O. Cerebral mechanisms of hypoxic/ischemic postconditioning. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2017; 82 (3): 392–400. DOI: <https://doi.org/10.1134/S000629791703018X> (in Russian)
2. Lee R.H.C., Lee M.H.H., Wu C.Y.C., Couto e Silva A., Possoit H.E., Hsieh T.H., et al. Cerebral ischemia and neuroregeneration. *Neural Regen Res*. 2018; 13 (3): 373–85. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228711>
3. Paolucci S., Iosa M., Coiro P., Venturiero V., Savo A., De Angelis D., et al. Post-stroke depression increases disability more than 15% in ischemic stroke survivors: a case-control study. *Front Neurol*. 2019; 10: 926. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00926>
4. Voronina T.A. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. *Antihypoxants. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]*. 2016; 14 (1): 63–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF14163-70> (in Russian)
5. Latorre R., Sternini C., De Giorgio R., Greenwood-Van Meerfeld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28 (5): 620–30. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12754>
6. Savignac H.M., Tramullas M., Kiely B., Dinan T.G. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res*. 2015; 287: 59–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.044>
7. Savignac H.M., Kiely B., Dinan T.G., Cryan J.F. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26 (11): 1615–27. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>
8. Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23 (12): 1132–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x>
9. Arseneault-Bréard J., Rondeau I., Gilbert K., Girard Stéphanie-Anne, Tompkins T.A., Godbout R., et al. Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *Br J Nutr*. 2012; 107 (12): 1793–9. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114511005137>
10. Battaglini D., Pimentel-Coelho P.M., Robba C., Dos Santos C.C., Cruz F.F., Pelosi P., et al. Gut microbiota in acute ischemic stroke: from pathophysiology to therapeutic implications. *Front Neurol*. 2020; 11: 598. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00598>
11. Akhoundzadeh K., Vakili A., Shadnoush M., Sadeghzadeh J. Effects of the oral ingestion of probiotics on brain damage in a transient model of focal cerebral ischemia in mice. *Iran J Med Sci*. 2018; 43 (1): 32–40. PMID: PMC5775992.
12. Rahmati H., Momenabadi S., Vafaei A.A., Bandegi A. R., Mazaheri Z., Vakili A. Probiotic supplementation attenuates hippocampus injury and spatial learning and memory impairments in a cerebral hypoperfusion mouse model. *Mol Biol Rep*. 2019; 46 (5): 4985–95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04949-7>
13. Yamashiro K., Tanaka R., Urabe T., Ueno Y., Yamashiro Y., Nomoto K., et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2017; 12 (2). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176062>
14. Rice M.W., Pandya J.D., Shear D.A. Gut microbiota as a therapeutic target to ameliorate the biochemical, neuroanatomical, and behavioral effects of traumatic brain injuries. *Front Neurol*. 2019; 10: 875. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00875>
15. Sun M.F., Shen Y.Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*. 2018; 45: 53–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>
16. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (17): 4121. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174121>
17. Kouchaki E., Tamtaji O.R., Salami M., Bahmani F., Kakhaki R.D., Akbari E., et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017; 36 (5): 1245–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.015>
18. Tian P., Wang G., Zhao J., Zhang H., Chen W. *Bifidobacterium* with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem*. 2019; 66: 43–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.007>
19. Duranti S., Ruiz L., Lugli G.A., Tames H., Milani C., Mancabelli L., et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 14112. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70986-z>
20. Yunes R.A., Poluektova E.U., Dyachkova M.S., Klimina K.M., Kovtun A.S., Averina O.V., et al. GABA production and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016; 42: 197–204. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011>
21. Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012; 113 (2): 411–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>
22. Oleskin A.V., Shenderov B.A., Rogovsky V.S. Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017; 9 (3): 215–34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9262-1>
23. Ferrer I., Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Handb Clin Neurol*. 2017; 145: 79–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00007-9>
24. Rahaman P., Del Bigio M.R. Histology of brain trauma and hypoxia-ischemia. *Acad Forensic Pathol*. 2018; 8 (3): 539–54. DOI: <https://doi.org/10.1177/1925362118797728>
25. Buresh Ya., Bureshova O., H'yuston D.P. Methods and basic experiments for studying the brain and behavior. Moscow: Vysshaya shkola, 1991: 399 p. (in Russian)
26. Habriev R.U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: Meditsina, 2005: 832 p. (in Russian)
27. Farkhutdinov R.R., Likhovskikh V.A. Chemiluminescent methods for studying free radical oxidation in biology and medicine. Ufa, 1995: 87 p. (in Russian)
28. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analysis of the procedures for estimation of lipid peroxidation products using thiobarbituric acid test. *Voprosy meditsinskoy khimii [Problems of Medical Chemistry]*. 1987; 33 (1): 118–22. (in Russian)
29. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe delo [Laboratory Work]*. 1988; (1): 16–9. (in Russian)
30. Surace M.J., Block M.L. Targeting microglia-mediated neurotoxicity: the potential of NOX2 inhibitors. *Cell Mol Life Sci*. 2012; 69 (14): 2409–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1015-4>
31. Pace T.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007; 21 (1): 9–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
32. van der Kleij H., O'Mahony C., Shanahan F., O'Mahony L., Bienenstock J. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* [corrected] and *Bifidobacterium infantis* in murine models for colitis do not involve the vagus nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295 (4): 1131–7. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.90434.2008>
33. Quaresma M., Damasceno S., Monteiro C., Lima F., Mendes T., Lima M., et al. Probiotic mixture containing *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. attenuates 5-fluorouracil-induced intes-

- tinal mucositis in mice. *Nutr Cancer*. 2020; 72 (8): 1355–65. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1675719>
34. Yano J.M. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 161 (2): 264–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
 35. Oleskin A.V., Shenderov B.A. Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11 (4): 1071–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09583-0>
 36. Guo Y., Xie J.P., Deng K., Li X., Yuan Y., Xuan Q., et al. Prophylactic effects of *Bifidobacterium adolescentis* on anxiety and depression-like phenotypes after chronic stress: a role of the gut microbiota-inflammation axis. *Front Behav Neurosci*. 2019; 13: 126. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00126>
 37. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008; 43 (2): 164–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.009>
 38. Swaab D.F., Bao A.M., Lucassen P.J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2005; 4 (2): 141–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.003>
 39. Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 23 (6): 716–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
 40. Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (6): 1482. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20061482>
 41. Du Y., Gao X.R., Peng L., Ge J.F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*. 2020; 6 (6): e04097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04097>
 42. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12 (8): 453–66. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3071>
 43. Andersson U., Tracey K.J. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 313–35. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075015>
 44. Altavilla D., Guarini S., Bitto A., Mioni C., Giuliani D., Bigliani A., et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappaB activation, blunts TNF-alpha production, and protects against splanchnic artery occlusion shock. *Shock*. 2006; 25 (5): 500–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000209539.91553.82>

Для корреспонденции

Тышко Надежда Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-64
E-mail: tnv@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8532-5327>

Садыкова Э.О., Шумакова А.А., Шестакова С.И., Тышко Н.В.

Пищевая и биологическая ценность биомассы личинок *Hermetia illucens*

Nutritional and biological value of *Hermetia illucens* larvae biomass

Sadykova E.O., Shumakova A.A., Shestakova S.I., Tyshko N.V.

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

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

В последние годы во всем мире возрос интерес к использованию альтернативных источников белка, в частности белка насекомых. Съедобные насекомые на протяжении тысячелетий были частью рациона человека в странах Азиатско-Тихоокеанского региона и Южной Америки, тогда как в Европейском союзе, США и Канаде использование насекомых для пищевых целей является современным трендом, определяемым заботой об экологии, борьбой с глобальным потеплением и т.п., поэтому и правовые нормы, регулирующие использование насекомых в пищу, в разных странах имеют существенные различия. В Евразийском экономическом союзе требования к пищевой продукции и продовольственному сырью регламентированы Техническими регламентами Таможенного союза. Поскольку ни один из них не содержит наименования «продукция, полученная с использованием насекомых», такой вид продукции может быть отнесен к категории «пищевая продукция нового вида», которая подлежит государственной регистрации. В рамках формирования комплексной системы оценки безопасности пищевой продукции нового вида, полученной с использованием

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена при финансировании Российского научного фонда (проект № 20-16-00083).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы искренне благодарят ведущего научного сотрудника лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доктора биологических наук И.В. Гмошинского, научного сотрудника лаборатории химии пищевых продуктов, кандидата фармацевтических наук М.Н. Богачук, младшего научного сотрудника лаборатории химии пищевых продуктов М.А. Макаренко за помощь, оказанную при выполнении исследований пищевой и биологической ценности *Hermetia illucens*. Авторы признательны генеральному директору ООО «Биолаборатория» Г.А. Иванову за предоставление материала для исследований.

Для цитирования: Садыкова Э.О., Шумакова А.А., Шестакова С.И., Тышко Н.В. Пищевая и биологическая ценность биомассы личинок *Hermetia illucens* // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 73–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-73-82>

Статья поступила в редакцию 27.11.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The research was funded by the Russian Science Foundation (project №20-16-00083).

Conflict of interests. The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgments. The authors sincerely thank the leading researcher of the laboratory of food toxicology and safety assessment of nanotechnologies of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, D.Sc. I.V. Gmoshinski, researcher of the Laboratory of Food Chemistry, Ph.D. M.N. Bogachuk, junior researcher of the laboratory of food chemistry M.A. Makarenko for assistance in carrying out research. The authors are grateful to the General Director of LLC "Biolaboratoria" G.A. Ivanov for providing material for research.

For citation: Sadykova E.O., Shumakova A.A., Shestakova S.I., Tyshko N.V. Nutritional and biological value of *Hermetia illucens* larvae biomass. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 73–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-73-82> (in Russian)

Received 27.11.2020. **Accepted** 11.03.2021.

насекомых, необходимо проведение фундаментальных и прикладных научных исследований, включающих определение пищевой и биологической ценности, токсикологических, репротоксикологических, аллергологических экспериментов *in vivo* на нескольких поколениях лабораторных животных.

Цель исследования – изучение и сравнительная оценка показателей пищевой и биологической ценности сухой биомассы личинок черной львинки *Hermetia illucens* и базовых пищевых продуктов животного и растительного происхождения.

Материал и методы. Анализ пищевой и биологической ценности сухой измельченной биомассы личинок *H. illucens*, высушенных при 110–120 °С, проведен по 83 показателям, включавшим определение содержания белка и аминокислотного состава, жира и жирнокислотного состава, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов, золы и влажности.

Результаты. Изучение пищевой ценности биомассы личинок продемонстрировало высокое содержание белка и жира – 39 и 38% соответственно, тогда как на долю золы, пищевых волокон и углеводов приходилось менее 20%. Аминокислотный профиль отличался сбалансированностью по содержанию незаменимых аминокислот и был сопоставим с белком куриного яйца, а также с другими продуктами животного происхождения. Жирнокислотный состав биомассы характеризовался относительно высоким содержанием лауриновой кислоты (39,9% от общего содержания жирных кислот), встречающейся также в некоторых фруктах и семенах тропических растений, соотношение остальных кислот в большей степени соответствовало жирнокислотному профилю рыбьего жира. Содержание в биомассе личинок *H. illucens* каротиноидов (0,23 мг/100 г), токоферола (3,1 мг/100 г) и тиамина (53 мкг/100 г) значительно уступало пищевым продуктам, традиционно являющимся источниками этих витаминов. На основании анализа минерального состава исследуемый продукт может быть отнесен к источникам кальция, железа, меди и хрома. По содержанию вышеперечисленных элементов, а также магния и цинка сухая биомасса значительно превосходила основные пищевые продукты животного происхождения (говядину, яйца, рыбу и морепродукты), а по содержанию калия и фосфора была сопоставима с ними.

Заключение. Результаты сравнительной оценки сухой биомассы личинок и базовых пищевых продуктов животного и растительного происхождения свидетельствуют о ее высокой пищевой и биологической ценности, позволяя рассматривать *H. illucens* в качестве перспективного источника полноценного белка, лауриновой кислоты, ряда макро- и микроэлементов.

Ключевые слова: пищевая продукция нового вида, нетрадиционные источники продовольственного сырья, альтернативные источники пищевого белка, биомасса насекомых, черная львинка, *Hermetia illucens*

Recent years a worldwide interest in the use of alternative sources of protein, in particular, protein from insects, has increased. Edible insects for thousands of years have been a part of the human diet in Asian-Pacific region and South America, while in the European Union, the USA and Canada the use of insects for food purposes is a modern trend that is determined by the care of the environment, global warming combating, etc. Thus, the legal rules governing the food use of insects have significant differences among countries. In the Eurasian Economic Union requirements to food are regulated by the Customs Union Technical Regulations. Since none of the Technical Regulations contains the name of such food as “products obtained with the use of insects”, these products may be classified as “food products of novel type” which are subjected to state registration. Fundamental and applied research should be conducted as a part of this novel food safety assessment system, that include the determination of nutritional and biological value of food raw materials derived from insects, and toxicological, reprotoxicological, allergological experiments in vivo on several generations of laboratory animals.

*The aim of the research was studying and comparing the nutritional and biological values of *Hermetia illucens* larvae dry biomass and basic foodstuffs of animal and plant origin.*

Material and methods. Nutritional and biological value analysis of *H. illucens* minced dry larvae biomass, dried at 110–120 °C, was carried out on 83 indicators, which included determination of protein content and amino acid composition, determination of fat level and fatty acid composition, determination of the content of carbohydrates, vitamins, minerals and trace elements, ash and moisture.

Results. A study of the nutritional value of dry larvae biomass showed high levels of protein and fat (39 and 38%, respectively), while ash, dietary fiber and carbohydrate accounted for less than 20%. The amino acid profile had a balanced content of essential amino acids and was comparable to the protein of a hen's egg, as well as other animal products. The fatty acid composition of the biomass was characterized by a relatively high content of lauric acid (39.9% of the total fatty acid content), also found in some fruits and seeds of tropical plants; the ratio of other acids was more consistent with the fatty acid profile of fish oil. The dry larvae biomass contained carotenoids (0.23 mg/100 g), tocopherol (3.1 mg/100 g) and thiamine (53 µg/100 g) in amounts significantly lower to those of foods, which traditionally are sources of these vitamins. Based on the analysis of the mineral composition, the *H. illucens* biomass can be attributed to the sources of calcium, iron, copper and chromium. In terms of the content of the above elements, as well as magnesium and zinc, dry biomass significantly exceed the main food products of animal origin (beef, eggs, fish and seafood), and in terms of the content of potassium and phosphorus, it was comparable to them.

Conclusion. The results of dry larvae biomass comparative evaluation with the basic foodstuffs of animal and plant origin evidence to its high nutritional and biological value, allowing to consider *H. illucens* as a promising source of complete protein, lauric acid, minerals and trace elements.

Keywords: novel food, non-traditional sources of food raw materials, alternative sources of food protein, insect biomass, Black soldier fly, *Hermetia illucens*

Хронический дефицит полноценного белка – важная из проблем современного человечества. По данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций и Всемирной орга-

низации здравоохранения (FAO/WHO), на рубеже XX–XXI вв. дефицит пищевого белка в мире составлял не менее 20 млн тонн в год, кормового – около 40–45 млн тонн в год; к 2050 г. производство белка в глобальном мас-

штабе должно быть увеличено на 200 млн тонн [1]. Решить проблему увеличения производства пищевых продуктов традиционными методами уже невозможно ввиду ряда экологических, экономических и социальных проблем. Несмотря на то что за последние 40 лет производство сельскохозяйственной продукции выросло более чем в 2 раза за счет селекции и усовершенствования агрономических подходов, дальнейший его рост представляется маловероятным. Таким образом, в свете новых глобальных вызовов, создающих непропорциональное бремя для экосферы Земли, назрела необходимость последовательной переориентации традиционного сельского хозяйства в соответствии с принципами устойчивого развития, позволяющими свести к минимуму воздействие на окружающую среду [2].

В последние годы во всем мире возрос интерес к использованию альтернативных источников белка, в частности белка насекомых. В 2013 г. FAO опубликовала результаты исследований «Съедобные насекомые: перспективы продовольственной и кормовой безопасности», свидетельствующие о высоких пищевых качествах представителей этого класса. По данным FAO, минимум 2 млрд человек употребляют в пищу 1,9 тыс. видов насекомых. В странах, где съедобные насекомые еще не стали традиционной частью рационов питания, наибольшей популярностью пользуются сверчки (*Gryllidae*), кузнечики (*Locusta migratoria*), мучные черви (*Tenebrio molitor*), тутовые шелкопряды (*Bombyx mori*), черная львинка (*Hermetia illucens*) [3–5].

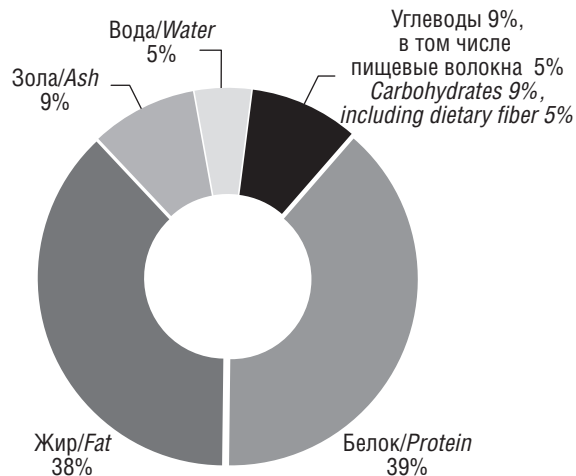


Рис. 1. Пищевая ценность сухой биомассы личинок *Hermetia illucens*

Fig. 1. Nutritional value of *Hermetia illucens* larvae dry biomass

Съедобные насекомые всегда были частью рациона человека в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, Южной Америки и Австралии; многие виды насекомых уже имеют тысячелетнюю историю безопасного употребления в пищу, тогда как в Европейском союзе (ЕС), США и Канаде использование насекомых для пищевых целей является современным трендом, определяемым заботой об экологии, борьбой с глобальным потепле-

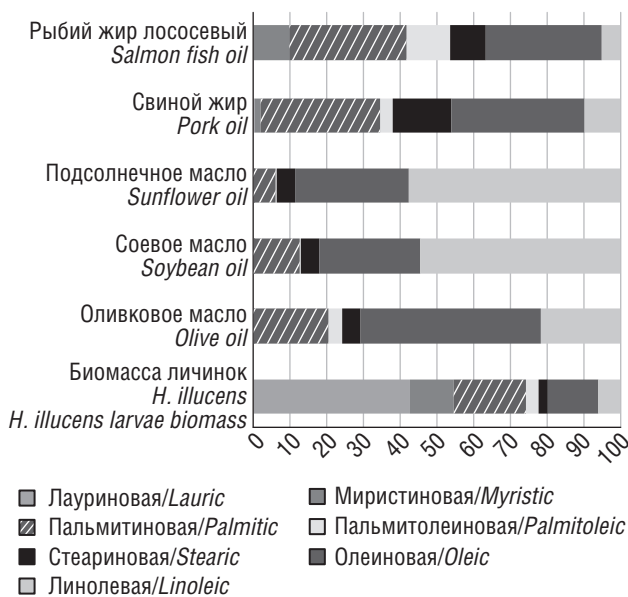


Рис. 2. Жирнокислотный профиль сухой биомассы личинок *Hermetia illucens* и традиционных пищевых продуктов [27–31], % от общего содержания жирных кислот

Fig. 2. Fatty acid profile of *Hermetia illucens* larvae dry biomass and traditional food [27–31], % of the fatty acids total content

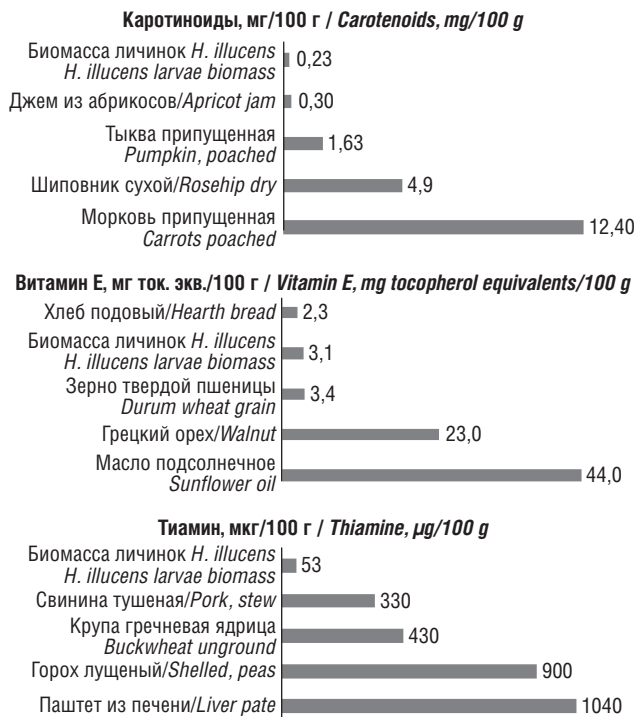


Рис. 3. Содержание витаминов в сухой биомассе личинок *Hermetia illucens* и в традиционных пищевых продуктах [17]

Fig. 3. Vitamin content in *Hermetia illucens* larvae dry biomass and traditional food [17]

Таблица 1. Содержание аминокислот в сухой биомассе личинок *Hermetia illucens* и в традиционных пищевых продуктах (г/100 г белка)Table 1. Amino acids content in *Hermetia illucens* larvae dry biomass and traditional food (g/100 g protein)

Аминокислота <i>Amino acid</i>	Биомасса личинок <i>H. illucens</i> <i>H. illucens larvae biomass</i>		Белок куриного яйца <i>Chicken egg white</i> [22, 23]	Говядина 1-й кате- гории <i>Beef, cat- egory 1</i> [22, 23]	Свинина мясная <i>Meat pork</i> [22, 23]	Бройлеры (цыплята) 1-й категории <i>Broilers (chick- ens), category 1</i> [22, 23]	Соевые бобы <i>Soybeans</i> [24]
	результаты собственных исследований <i>own research results</i>	данные литературы <i>literature data</i> [18–21]					
Валин/ <i>Valine</i>	6,57±0,01	3,9–13,5	6,8	5,7	5,9	4,8	5,0
Изолейцин/ <i>Isoleucine</i>	4,69±0,08	4,0–7,9	5,8	4,3	5,0	4,0	4,8
Лейцин/ <i>Leucine</i>	8,09±0,04	6,1–12,5	8,5	8,1	7,7	7,4	8,0
Лизин/ <i>Lysine</i>	6,19±0,22	5,4–12,5	6,4	8,7	8,8	9,0	6,7
Метионин/ <i>Methionine</i>	2,13±0,04	1,4–3,6*	3,8	2,4	2,4	2,6	1,4
Треонин/ <i>Threonine</i>	4,37±0,03	3,6–7,1	4,5	4,4	4,7	4,6	3,9
Триптофан/ <i>Tryptophan</i>	1,61±0,01	3,14–6,0	1,6	1,2	1,4	1,7	1,1
Фенилаланин/ <i>Phenylalanine</i>	4,63±0,01	3,1–7,9**	6,3	4,4	4,1	3,8	5,2
Аланин/ <i>Alanine</i>	6,55±0,10	–	6,5	6,0	5,5	8,6	4,5
Аргинин/ <i>Arginine</i>	5,01±0,09	–	5,8	5,7	6,3	6,5	7,5
Аспарагиновая кислота <i>Aspartic acid</i>	11,08±0,07	–	9,4	9,7	9,4	9,0	11,8
Гистидин/ <i>Histidine</i>	3,66±0,04	2,8–6,2	2,3	3,9	4,1	2,4	2,7
Глицин/ <i>Glycine</i>	5,57±0,04	–	3,6	5,2	5,0	6,4	4,5
Глутаминовая кислота <i>Glutamine acid</i>	11,86±0,05	–	14,1	16,9	15,8	15,3	18,7
Оксипролин/ <i>Hydroxyproline</i>	–	–	0,1	1,6	1,2	0,9	–
Пролин/ <i>Proline</i>	6,42±0,10	–	3,7	3,8	4,6	4,7	5,3
Серин/ <i>Serine</i>	4,40±0,02	–	7,1	4,3	4,4	4,6	5,3
Тирозин/ <i>Tyrosine</i>	6,44±0,05	–	3,7	3,6	3,7	3,5	3,5
Цистеин/цистин <i>Cysteine/Cystine</i>	0,73±0,02	1,07	2,6	1,4	1,3	1,1	1,6

Примечание. * – метионин + цистин; ** – фенилаланин + тирозин.

Note. * – methionine + cystine; ** – phenylalanine + tyrosine.

нием и т.п., поэтому и правовые нормы, регулирующие использование насекомых в качестве пищевых продуктов и продовольственного сырья, в разных странах существенно различаются [6–9].

В Евразийском экономическом союзе требования к пищевой продукции и продовольственному сырью регламентированы Техническими регламентами Таможенного союза (ТР ТС 015/2011, ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011, ТР ТС 023/2011, ТР ТС 024/2011, ТР ТС 027/2012, ТР ТС 029/2012, ТР ТС 033/2013, ТР ТС 034/2013). Поскольку ни один из вышеперечисленных регламентов не содержит наименования такого вида пищевой продукции, как «продукция, полученная с использованием насекомых», не могут быть соблюдены требования ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [ст. 6 «Идентификация пищевой продукции (процессов) для целей их отнесения к объектам технического регулирования технического регламента»]. Таким образом, пищевая продукция, полученная с использованием насекомых, может быть отнесена к категории «пищевая продукция нового вида, которая подлежит государственной регистрации...» (ст. 27 ТР ТС 021/2011) на основании «...результатов исследований (испытаний) образцов пищевой продукции нового вида, проведенных в аккредитованной ис-

пытательной лаборатории, а также иных документов, подтверждающих безопасность для жизни и здоровья человека...» (ст. 28 ТР ТС 021/2011).

В рамках формирования комплексной системы оценки безопасности пищевой продукции нового вида, полученной с использованием насекомых, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» проводит фундаментальные и прикладные научные исследования, включающие определение пищевой и биологической ценности продовольственного сырья, полученного из насекомых, токсикологические, репротоксикологические, аллергологические эксперименты *in vivo* на нескольких поколениях лабораторных животных.

Цель исследования – изучение и сравнительная оценка показателей пищевой и биологической ценности сухой биомассы личинок *H. illucens*, а также базовых пищевых продуктов животного и растительного происхождения.

Материал и методы

Материалом для исследований стала сухая измельченная биомасса личинок черной львинки (*H. illucens*), получавших рацион с включением фуражного зерна

Таблица 2. Содержание жирных кислот в сухой биомассе личинок *Hermetia illucens* (% от общего содержания жирных кислот)Table 2. Fatty acids content in *Hermetia illucens* larvae dry biomass (% of total fatty acids)

Жирная кислота Fatty acid		Результаты собственных исследований Own research results	Данные литературы Literature data [10, 21]
Каприловая/Caprylic	8:0	0,035±0,005	–
Каприновая/Capric	10:0	1,16±0,04	0,69
Лауриновая/Lauric	12:0	39,92±0,90	51,2
Миристиновая/Myristic	14:0	11,03±0,09	12,0
Миристолеиновая/Myristoleic	14:1	0,190±0,000	0,50
Изо-пентадекановая/Iso-pentadecanoic	15:0i	0,57±0,05	–
Антеизо-пентадекановая/Anteiso-pentadecanoic	15:0ai	0,263±0,003	–
Пентадекановая/Pentadecanoic	15:0	0,49±0,02	0,12
Пентадеценивая/Pentadecenoic	15:1	0,14±0,01	–
Пальмитиновая/Palmitic	16:0	18,41±0,24	16,1
Гексадеценивая/Hexadecenoic	16:1	0,29±0,04	–
Пальмитолеиновая/Palmitoleic	16:1 9-цис	3,06±0,02	–
Маргариновая/Heptadecanoic	17:0	0,37±0,01	0,20
Гептадеценивая/Heptadecenoic	17:1	0,30±0,01	<0,08
Стеариновая/Stearic	18:0	2,55±0,10	2,45
Элаидиновая/Elaidic	18:1 9-транс	0,67±0,04	–
Олеиновая/Oleic	18:1 9-цис	12,89±0,47	15,6
Вакценовая/Vaccenic	18:1 11-транс	0,29±0,02	–
Октадеценивая/11-Z-octadecenoic	18:1 11-цис	0,04±0,02	–
Изо-октадекадиеновая/9-E, 12-E-octadecadienoic	18:2 9-транс, 12-транс	0,10±0,01	–
Цис-, транс-линолевая/9Z,12E-octadecadienoic	18:2 9-цис, 12-транс	0,097±0,003	–
Линолевая/Linoleic	18:2	5,49±0,15	16,9
α-Линоленовая/α-Linolenic	18:3 ω-3	0,79±0,04	0,65
Паринаровая/Parinaric	18:4	0,47±0,01	–
Арахиновая/Arachinic	20:0	0,05±0,01	0,16
Гондоиновая/Gondoic	20:1	0,23±0,06	<0,08
Арахидоновая/Arachidonic	20:4 ω-6	0,12±0,01	<0,08
Эйкозопентаеновая/Eicosapentaenoic	20:5	0,12±0,01	–

и молока (далее – биомасса личинок *H. illucens*). Личинки были высушены при температуре 110–120 °С, измельчены и перемешаны до однородной массы.

Черная львинка относится к отряду двукрылых (*Diptera*), семейству львинки (*Stratiomyidae*), роду *Hermetia*, распространена преимущественно в тропическом и субтропическом климате, внешнее схожа с осой, однако имеет только 1 пару крыльев, для нее характерны отсутствие жала и темный однородный окрас тела [10, 11]. В течение своего жизненного цикла черная львинка проходит 5 стадий: яйцо → личинка → предкуполка → куполка → взрослая особь [12], для пищевых целей используют личинок. Это насекомое относится к числу немногих видов беспозвоночных, способных круглогодично развиваться в чистой культуре в замкнутом пространстве [10, 13].

Пищевую и биологическую ценность биомассы личинок оценивали на основании изучения ее химического состава по 83 показателям. Содержание белка определяли по ГОСТ 26889-86 «Продукты пищевые и вкусовые. Общие указания по определению содержания азота методом Кьельдаля» (коэффициент пересчета 6,25); жира – экстракционно-гравиметрическим

методом по ГОСТ 15113.9-77 «Концентраты пищевые. Методы определения жира»; углеводов – расчетным методом [14]; пищевых волокон – каскадным ферментативным методом [15]; содержание золы – методом сухого озоления по ГОСТ 15113.8-77 «Концентраты пищевые. Методы определения золы»; влажность – методом высушивания навески образца до постоянной массы по ГОСТ 15113.4-77 «Концентраты пищевые. Методы определения влаги»; аминокислотный состав – по ГОСТ 32195-2013 (ISO 13903:2005) «Корма, комбикорма. Метод определения содержания аминокислот» (19 аминокислот) и ГОСТ 13496.21-87 «Корма, комбикорма, комбикормовое сырье» (триптофан); жирнокислотный состав (28 жирных кислот) – по ГОСТ 31663-2012 «Масла растительные и жиры животные. Определение методом газовой хроматографии массовой доли метиловых эфиров жирных кислот»; содержание витаминов [витамин В₁ (тиамина хлорид), витамин В₂ (рибофлавин), витамин В₅ (пантотенат кальция), витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид) [16], витамин Е (сумма токоферолов в пересчете на токоферола ацетат), витамин А (ретинол), каротиноиды (сумма каротиноидов в пересчете на β-каротин) [15], витамин D₃ (холекальциферол) –

Таблица 3. Содержание эссенциальных минеральных веществ в сухой биомассе личинок *Hermetia illucens* с учетом норм физиологических потребностей в этих веществах

Table 3. Content of essential minerals and trace elements in *Hermetia illucens* larvae dry biomass with regard to the physiological needs

Показатель <i>Indicator</i>	Биомасса личинок <i>H. illucens</i> <i>H. illucens larvae biomass</i>		Суточная потребность* <i>Daily requirement*</i>	Верхний допустимый уровень суточного потребления* <i>Tolerable upper daily intake levels*</i>
	результаты собственных исследований <i>own research results</i>	данные литературы <i>literature data</i> [32, 33]		
Кальций, г/кг / <i>Calcium, g/kg</i>	19,7±0,5	5,7–26,6	1 г / 1 g	2,5 г/2.5 g
Калий, г/кг / <i>Potassium, g/kg</i>	10,4±0,1	8,9–11,9	2,5 г / 2.5 g	Не установлен / <i>Not established</i>
Фосфор, мг/кг / <i>Phosphorus, mg/kg</i>	7149±35	6900	800 мг / 800 mg	Не установлен / <i>Not established</i>
Магний, мг/кг / <i>Magnesium, mg/kg</i>	2901±20	2000–14520	400 мг / 400 mg	Не установлен / <i>Not established</i>
Натрий, мг/кг / <i>Sodium, mg/kg</i>	1109±8	671,8–699,6	1300 мг / 1300 mg	Не установлен / <i>Not established</i>
Железо, мг/кг / <i>Iron, mg/kg</i>	531±9	84,2–220,7	10 мг ♂ / 10 mg ♂ 18 мг ♀ / 18 mg ♀	Не установлен / <i>Not established</i>
Цинк, мг/кг / <i>Zinc, mg/kg</i>	80,6±2,5	93–286	12 мг / 12 mg	25 мг/25 mg
Медь, мг/кг / <i>Copper, mg/kg</i>	11,7±0,4	11,7–13,2	1,0 мг / 1.0 mg	5 мг/5 mg
Хром, мкг/г / <i>Chromium, µg/g</i>	1,89±0,03	–	50 мкг / 50 µg	Не установлен / <i>Not established</i>
Селен, мкг/г / <i>Selenium, µg/g</i>	0,31±0,06	1,23	55 мкг ♀ / 55 µg ♀ 70 мкг ♂ / 70 µg ♂	300 мкг / 300 µg

П р и м е ч а н и е. * – согласно МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

N o t e. * – according to MG 2.3.1.2432-08 «Physiological requirements for energy and nutrients for various population groups of the Russian Federation».

по ГОСТ EN 12821-2014 «Продукты пищевые. Определение содержания холекальциферола (витамина D₃) и эргокальциферола (витамина D₂) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии») – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; а также содержание макро- и микроэлементов (23 элемента) – по МУК 4.1.1483-03 «Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой», селена – флуориметрическим методом [15].

Таблица 4. Содержание прочих минеральных веществ в сухой биомассе личинок *Hermetia illucens* (мкг/г)

Table 4. Other minerals' content in *Hermetia illucens* larvae dry biomass (µg/g)

Микроэлемент <i>Trace element</i>	Результаты собственных исследований <i>Own research results</i>	Данные литературы <i>Literature data</i> [32, 33]
Алюминий/ <i>Aluminum</i>	484±16	51,7
Рубидий/ <i>Rubidium</i>	13,6±0,1	–
Барий/ <i>Barium</i>	11,12±0,38	11,51
Никель/ <i>Nickel</i>	0,925±0,010	–
Ванадий/ <i>Vanadium</i>	0,822±0,021	–
Литий/ <i>Lithium</i>	0,433±0,011	–
Кобальт/ <i>Cobalt</i>	0,326±0,019	0,05
Галлий/ <i>Gallium</i>	0,302±0,008	0,44
Бериллий/ <i>Beryllium</i>	0,018±0,000	–
Серебро/ <i>Silver</i>	0,010±0,001	–
Таллий/ <i>Thallium</i>	0,004±0,000	–
Цезий/ <i>Cesium</i>	0,045±0,001	–
Стронций/ <i>Strontium</i>	56,6±1,3	–

Для сравнения полученных данных с химическим составом продуктов животного и растительного происхождения, являющихся традиционными источниками соответствующих макро- и микронутриентов, использовали справочные данные, представленные в отечественных и зарубежных базах данных. В качестве объекта сравнения, например при оценке аминокислотного состава, использовали пищевые продукты животного и растительного происхождения, в которых содержание этих нутриентов приведено из расчета на сухое вещество; при оценке содержания витаминов объектами сравнения выступали как термически обработанные, так и сушеные продукты; при оценке содержания макро- и микроэлементов – только сушеные без добавления консервантов продукты животного происхождения, что обеспечило сопоставимость анализируемых показателей.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ MS Excel. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее измеряемых величин, m – стандартная ошибка, $n=3$.

Результаты и обсуждение

Изучение пищевой ценности биомассы личинок (рис. 1) продемонстрировало высокое содержание белка и жира – 39 и 38% соответственно, тогда как на долю золь, пищевых волокон и углеводов приходилось менее 20%. Подобное распределение пищевых веществ свойственно таким продуктам животного происхождения, как яичный порошок, кулинарные изделия из свинины и говядины, сыры твердых сортов [17].

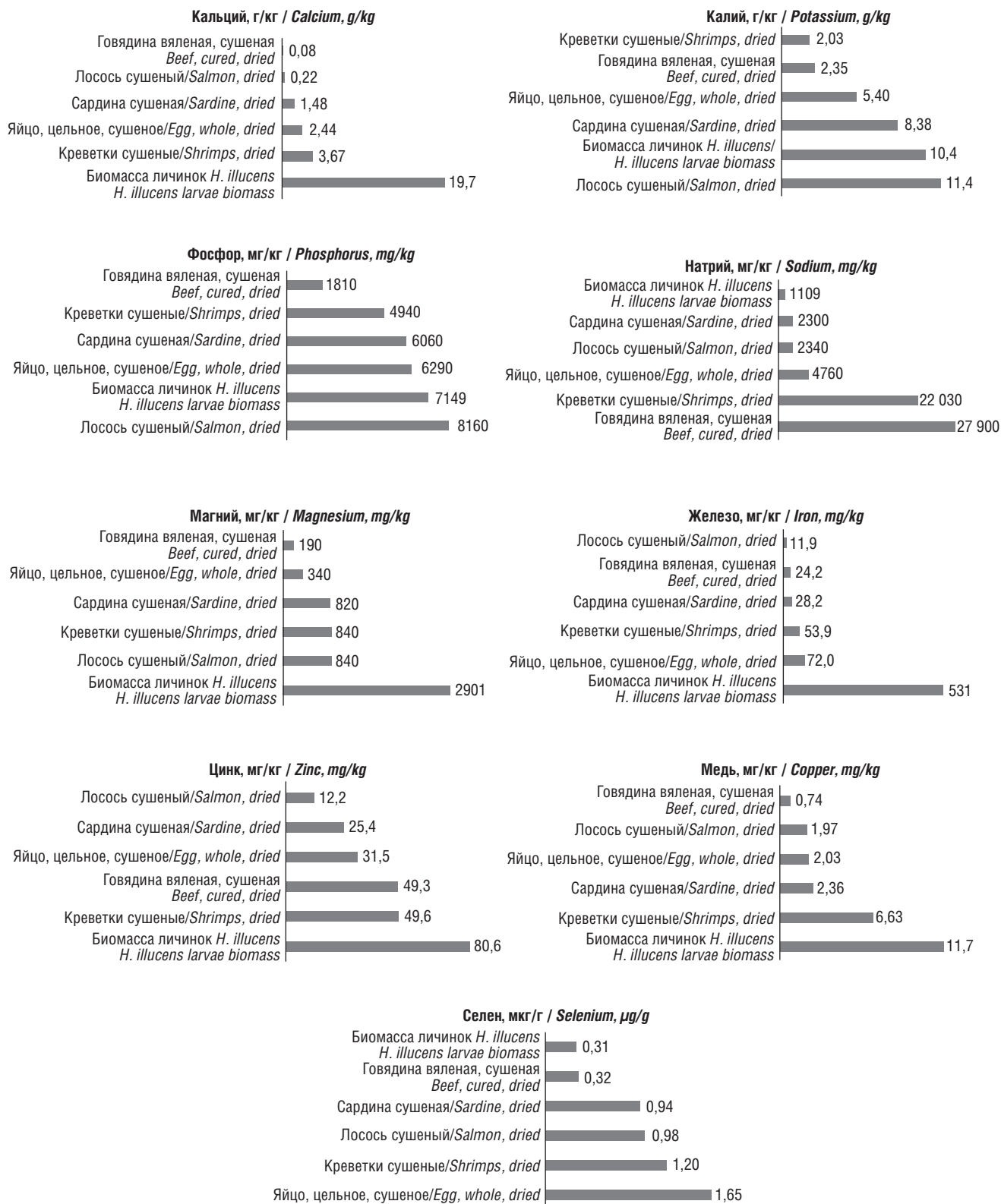


Рис. 4. Содержание основных минеральных веществ в сухой биомассе личинок *Hermetia illucens* в сравнении с традиционными пищевыми продуктами [34]

Fig. 4. The content of basic minerals and trace elements in *Hermetia illucens* larvae dry biomass versus traditional foods [34]

Результаты сравнительной оценки аминокислотного, жирнокислотного, витаминного и минерального состава биомассы личинок и базовых пищевых продуктов животного и растительного происхождения представлены на рис. 2, 3 и в табл. 1–4.

Аминокислотный профиль белка биомассы личинок характеризовался высоким содержанием всех незаменимых аминокислот, уровень которых сравним с таковым в белке куриного яйца, традиционно являющемся стандартом качества полноценного белка, а также с рядом других продуктов животного происхождения (см. табл. 1).

Жирнокислотный состав биомассы личинок (см. табл. 2) характеризовался относительно высоким содержанием лауриновой кислоты, обнаруживаемым также в некоторых фруктах и семенах тропических растений [пальмы тукум (~49%), пальмы масличной (~47,8%), кокоса (~47,8%), бабассу (~45%) и др.] [25, 26], соотношение остальных кислот в большей степени соответствовало жирнокислотному профилю рыбьего жира (см. рис. 2).

Биомасса личинок содержала каротиноиды, токоферол и тиамин в количествах, значительно уступающих пищевым продуктам, традиционно являющимся источниками этих витаминов (см. рис. 3), тем не менее 100 г биомассы может обеспечить около 5% суточной потребности в каротиноидах, 21% – в витамине Е, 4% – в витамине В₁ (согласно МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых ве-

ществах для различных групп населения Российской Федерации»). Ретинол, холекальциферол, рибофлавин, пантотенат кальция, пиридоксина гидрохлорид присутствовали в незначительных количествах, возможно, они разрушились в ходе высушивания при высокой температуре.

Как видно из табл. 3 и 4, содержание натрия и железа превышало данные литературы, а селена, алюминия и кобальта было ниже, содержание остальных минеральных веществ соответствовало им [32, 33].

На основании анализа минерального состава (см. табл. 3, 4) биомасса личинок может быть отнесена к источникам кальция, железа, меди и хрома. По содержанию вышеперечисленных элементов, а также магния и цинка сухая биомасса *H. illucens* значительно превосходит основные пищевые продукты, а по содержанию калия и фосфора была сопоставима с ними (рис. 4).

Заключение

Таким образом, результаты сравнительной оценки сухой биомассы личинок *H. illucens* и базовых пищевых продуктов животного и растительного происхождения свидетельствуют о ее высокой пищевой и биологической ценности, позволяя рассматривать *H. illucens* в качестве перспективного источника полноценного белка, лауриновой кислоты, ряда макро- и микроэлементов.

Сведения об авторах

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

Садыкова Эльвира Олеговна (Elvira O. Sadykova) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: seo@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5446-5653>

Шумакова Антонина Александровна (Antonina A. Shumakova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: antonina_sh@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1373-4436>

Шестакова Светлана Игоревна (Svetlana I. Shestakova) – научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: svetix-i@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0279-4134>

Тышко Надежда Валерьевна (Nadezhda V. Tyshko) – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: tnv@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8532-5327>

Литература

- Alexandratos N., Bruinsma J. World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision. ESA Working paper No. 12-03. Rome : FAO, 2012. 153 p.
- Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Шестакова С.И., Аксюк И.Н. Новые источники пищи: от генно-инженерно-модифицированных организмов к расширению биоресурсной базы России // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 100–109. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10046>
- Van Huis A., Van Itterbeeck J., Klunder H., Mertens E., Halloran A., Muir G. et al. Edible Insects. Future Prospects for Food and Feed Security (FAO). Rome : Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013. 187 p.
- Shockley M., Dossey A.T. Insects for human consumption // Mass Production of Beneficial Organisms / eds J.A. Morales-Ramos, M.G. Rojas, D.I. Shapiro-Ilan. Cambridge, UK : Academic Press, 2014. 764 p.

5. Scientific opinion on a risk profile related to production and consumption of insects as food and feed // *EFSA J.* 2015. Vol. 13, N 10. Article ID 4257. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efs.2015.4257>
6. Lähteenmäki-Uutela A., Grmelová N. European law on insects in food and feed // *Eur. Food Feed Law Rev.* 2016. Vol. 11, N 1. P. 2–8.
7. Lähteenmäki-Uutela A., Grmelová N., Hénault-Ethier L., Deschamps M.H., Vandenberg G.W., Zhao A. et al. Insects as food and feed: laws of the European Union, United States, Canada, Mexico, Australia, and China // *Eur. Food Feed Law Rev.* 2017. Vol. 12, N 1. P. 22–36.
8. Belluco S., Halloran A., Ricci A. New protein sources and food legislation: the case of edible insects and EU law // *Food Security.* 2017. Vol. 9, N 4. P. 803–814. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12571-017-0704-0>
9. EU Legislation. International Platform of Insects for Food and Feed (IPIFF). IPIFF. URL: <https://ipiff.org/insects-novel-food-eu-legislation> (date of access October 5, 2020)
10. Антонов А.М., Lutovinova E., Иванов Г.А., Пастухова Н.О. Адаптация и перспективы разведения мухи Черная львинка (*Hermetia illucens*) в циркулярном регионе // *Принципы экологии.* 2017. № 3. С. 4–19. DOI: <https://doi.org/10.15393/jl.art.2017.6302>
11. Bessa L.W., Pieterse E., Marais J., Hoffman L.C. Why for feed and not for human consumption? The black soldier fly larvae // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2020. Vol. 19, N 5. P. 2747–2763. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12609>
12. Paola G., Anabel M.-S., Santos R. The effects of larval diet on adult life-history traits of the black soldier fly, *Hermetia illucens* (Diptera: Stratiomyidae) // *Eur. J. Entomol.* 2013. Vol. 110, N 3. P. 461–468. URL: <http://www.eje.cz/pdfs/110/3/461>
13. Wang Y.-S., Shelomi M. Review of black soldier fly (*Hermetia illucens*) as animal feed and human food // *Foods.* 2017. Vol. 6, N 91. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods6100091>
14. Тутьян В.А. Химический состав и калорийность российских пищевых продуктов: справочник. Москва : Дели плюс, 2012. 283 с.
15. Руководство Р 4.1.1672-03. Руководство по методам контроля качества и безопасности БАД к пище. Москва : Минздрав, 2004. 240 с.
16. Бендрышев А.А., Пашкова Е.Б., Пирогов А.В., Шпигун О.А. Определение водорастворимых витаминов в витаминных премиксах, биологически-активных добавках и фармацевтических препаратах методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии с градиентным элюированием // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия.* 2010. Т. 51, № 4. С. 315–324.
17. База данных «Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации» // Сайт ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». URL: http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx (дата обращения: 05.10.2020)
18. Bosch G., Zhang S., Oonincx D.G., Hendriks W.H. Protein quality of insects as potential ingredients for dog and cat foods // *J. Nutr. Sci.* 2014. Vol. 3. P. e29. DOI: <https://doi.org/10.1017/jns.2014.23>
19. Liland N.S., Biancarosa I., Araujo P., Biemans D., Bruckner C.G., Waagbo R. et al. Modulation of nutrient composition of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae by feeding seaweed-enriched media // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 8. Article ID e0183188. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183188>
20. Caligiani A., Marseglia A., Leni G., Baldassarre S., Maistrello L., Dossena A. et al. Composition of black soldier fly prepupae and systematic approaches for extraction and fractionation of proteins, lipids and chitin // *Food Res. Int.* 2018. Vol. 105. P. 812–820. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.012>
21. Williams J.P., Williams J.R., Kirabo A., Chester D., Peterson M. Nutrient content and health benefits of insects // *Insects as Sustainable Food Ingredients.* 1st ed. / eds T.D. Aaron, M.R. Juan, M. Guadalupe Rojas. Amsterdam : Academic Press; Elsevier, 2016. P. 61–68.
22. Amino Acid Content of Foods and Biological Data on Proteins. Rome : FAO, 1981. URL: <http://www.fao.org/3/AC854T/AC854T00.htm> (date of access October 5, 2020)
23. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 2 / под ред. И.М. Скурихина, М.Н. Волгарева. Москва : Агропромиздат, 1987. 360 с.
24. ILSI. Crop Composition Database Version 4.0. Washington, DC : International Life Science Institute, 2010. URL: www.cropcomposition.org (date of access October 5, 2020)
25. Kamel B.S., Kakuda Y. Tropical fruits: a source of lipids // *Technological Advances in Improved and Alternative Sources of Lipids* / eds B.S. Kamel, Y. Kakuda. Boston : Springer, 1994. P. 116–149. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2109-9_5
26. Dijkstra A.J. Lauric oils // *Encyclopedia of Food and Health* / eds B. Caballero, P.M. Finglas, F. Toldrá. Oxford, UK; Waltham, MA : Elsevier; Academic Press, 2016. P. 517–522. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00513-4>
27. ГОСТ 30623-2018. Масла растительные и продукты со смешанным составом жировой фазы. Метод обнаружения фальсификации.
28. CODEX STAN 210-1999. Standard for Named Vegetable Oils // CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
29. CODEX STAN 33-1981. Standard for Olive Oils and Olive Pomace Oils // CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
30. CXS 211-1999. Standard for Named Animal Fats // CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
31. CXS 329-2017. Standard for Fish Oils // CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
32. Janssen R.H., Canelli G., Sanders M.G., Bakx E.J., Lakemond C.M.M., Fogliano V. et al. Iron-polyphenol complexes cause blackening upon grinding *Hermetia illucens* (black soldier fly) larvae // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. Article ID 2967. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38923-x>
33. Proc K., Bulak P., Wiącek D., Bieganski A. *Hermetia illucens* exhibits bioaccumulative potential for 15 different elements – implications for feed and food production // *Sci. Total Environ.* 2020. Vol. 723. Article ID 138125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138125>
34. USDA FoodData Central. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2019. URL: <https://fdc.nal.usda.gov/index.html> (date of access March 1, 2021)

References

1. Alexandratos N., Bruinsma J. World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision. ESA Working paper No. 12-03. Rome: FAO, 2012: 153 p.
2. Tyshko N.V., Sadykova E.O., Shestakova S.I., Aksyuk I.N. Novel food sources: from GMO to the broadening of Russia's bioresource base. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 100–9. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10046> (in Russian)
3. Van Huis A., Van Itterbeeck J., Klunder H., Mertens E., Halloran A., Muir G. et al. *Edible Insects. Future Prospects for Food and Feed Security (FAO)*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013: 187 p.

4. Shockley M., Dossey A.T. Insects for human consumption. In: J.A. Morales-Ramos, M.G. Rojas, D.I. Shapiro-Ilan (eds). *Mass Production of Beneficial Organisms*. Cambridge, UK: Academic Press, 2014: 764 p.
5. Scientific opinion on a risk profile related to production and consumption of insects as food and feed. *EFSA J.* 2015; 13 (10): 4257. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4257>
6. Lähteenmäki-Uutela A., Grmelová N. European law on insects in food and feed. *Eur Food Feed Law Rev.* 2016; 11 (1): 2–8.
7. Lähteenmäki-Uutela A., Grmelová N., Hénault-Ethier L., Deschamps M.H., Vandenberg G.W., Zhao A., et al. Insects as food and feed: laws of the European Union, United States, Canada, Mexico, Australia, and China. *Eur Food Feed Law Rev.* 2017; 12 (1): 22–36.
8. Belluco S., Halloran A., Ricci A. New protein sources and food legislation: the case of edible insects and EU law. *Food Security.* 2017; 9 (4): 803–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12571-017-0704-0>
9. EU Legislation. International Platform of Insects for Food and Feed (IPIFF). IPIFF. URL: <https://ipiff.org/insects-novel-food-eu-legislation> (date of access October 5, 2020)
10. Antonov A., Lutovinovas E., Ivanov G., Pastukhova N. Adaptation and prospects of breeding flies Black Ivink (*Hermetia illucens*) in circumpolar region. *Printsipy ekologii [Principles of Ecology]*. 2017; 6 (3): 4–19. DOI: <https://doi.org/10.15393/jl.art.2017.6302> (in Russian)
11. Bessa L.W., Pieterse E., Marais J., Hoffman L.C. Why for feed and not for human consumption? The black soldier fly larvae. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020; 19 (5): 2747–63. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12609>
12. Paola G., Anabel M.-S., Santos R. The effects of larval diet on adult life-history traits of the black soldier fly, *Hermetia illucens* (Diptera: Stratiomyidae). *Eur J Entomol.* 2013; 110 (3): 461–8. URL: <http://www.eje.cz/pdfs/110/3/461>
13. Wang Y.-S., Shelomi M. Review of black soldier fly (*Hermetia illucens*) as animal feed and human food. *Foods.* 2017; 6 (91). DOI: <https://doi.org/10.3390/foods6100091>
14. Tutel'yan V.A. Chemical composition and caloric content of Russian food products: Directory. Moscow: DeLi Plyus, 2012: 283 p. (in Russian)
15. Guideline P 4.1.1672-03. Guidelines for quality control and dietary supplements for food safety. Moscow: Minzdrav, 2004: 240 p. (in Russian)
16. Bendryshev A.A. Pashkova E.B., Pirogov A.V., Shpigun O.A. Determination of water-soluble vitamins in vitamin premixes, bioactive dietary supplements, and pharmaceutical preparations using high-efficiency liquid chromatography with gradient elution. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 1: Khimiya [Bulletin of Moscow University. Series 2. Chemistry]*. 2010; 51 (4): 315–24. (in Russian)
17. Database «Chemical composition of food products used in the Russian Federation». Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology Site. URL: http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx (date of access October 5, 2020) (in Russian)
18. Bosch G., Zhang S., Oonincx D.G., Hendriks W.H. Protein quality of insects as potential ingredients for dog and cat foods. *J Nutr Sci.* 2014; 3: e29. DOI: <https://doi.org/10.1017/jns.2014.23>
19. Liland N.S., Biancarosa I., Araujo P., Biemans D., Bruckner C.G., Waagbo R., et al. Modulation of nutrient composition of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae by feeding seaweed-enriched media. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0183188. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183188>
20. Caligiani A., Marseglia A., Leni G., Baldassarre S., Maistrello L., Dossena A., et al. Composition of black soldier fly prepupae and systematic approaches for extraction and fractionation of proteins, lipids and chitin. *Food Res Int.* 2018; 105: 812–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.012>
21. Williams J.P., Williams J.R., Kirabo A., Chester D., Peterson M. Nutrient content and health benefits of insects. In: T.D. Aaron, M.R. Juan, M. Guadalupe Rojas (eds). *Insects as Sustainable Food Ingredients*. 1st ed. Amsterdam: Academic Press; Elsevier, 2016: 61–8.
22. Amino Acid Content of Foods and Biological Data on Proteins. Rome: FAO, 1981. URL: <http://www.fao.org/3/AC854T/AC854T00.htm> (date of access October 5, 2020)
23. Food chemical composition. Book 2. In: I.M. Skurikhin, M.N. Volgarev M.N. Moscow: Agropromizdat, 1987: 360 p. (in Russian)
24. ILSI. Crop Composition Database Version 4.0. Washington, DC: International Life Science Institute, 2010. URL: www.cropcomposition.org (date of access October 5, 2020)
25. Kamel B.S., Kakuda Y. Tropical fruits: a source of lipids. In: B.S. Kamel, Y. Kakuda (eds). *Technological Advances in Improved and Alternative Sources of Lipids*. Boston: Springer, 1994: 116–49. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2109-9_5
26. Dijkstra A.J. Lauric oils. In: B. Caballero, P.M. Finglas, F. Toldrá (eds). *Encyclopedia of Food and Health*. Oxford, UK; Waltham, MA: Elsevier; Academic Press, 2016: 517–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00513-4>
27. GOST 30623-2018. Vegetable oils and blended fat products. Falsification detection method. (in Russian)
28. CODEX STAN 210-1999. Standard for Named Vegetable Oils. In: CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
29. CODEX STAN 33-1981. Standard for Olive Oils and Olive Pomace Oils. In: CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
30. CXS 211-1999. Standard for Named Animal Fats. In: CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
31. CXS 329-2017. Standard for Fish Oils. In: CODEX ALIMENTARIUS FAO-WHO. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (date of access October 5, 2020)
32. Janssen R.H., Canelli G., Sanders M.G., Bakx E.J., Lakemond C.M.M., Fogliano V., et al. Iron-polyphenol complexes cause blackening upon grinding *Hermetia illucens* (black soldier fly) larvae. *Sci Rep.* 2019; 9: 2967. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38923-x>
33. Proc K., Bulak P., Wiącek D., Bieganski A. *Hermetia illucens* exhibits bioaccumulative potential for 15 different elements – implications for feed and food production. *Sci Total Environ.* 2020; 723: 138125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138125>
34. USDA FoodData Central. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2019. URL: <https://fdc.nal.usda.gov/index.html> (date of access March 1, 2021)

Для корреспонденции

Белых Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
 Адрес: 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
 Телефон: (4912) 41-26-94
 E-mail: nbelyh68@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Белых Н.А., Блохова Е.Э.

Обеспеченность витамином D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением

Vitamin D status and calcium-phosphoric metabolism in children with excessive body weight and obesity

Belykh N.A., Blokhova E.E.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Russian Federation

Ожирение – это многофакторное заболевание, распространенность которого за последние несколько десятилетий увеличилась во всем мире во всех возрастных группах. Имеются данные о патогенетической роли витамина D в формировании ожирения. Однако исследования, касающиеся особенностей кальций-фосфорного обмена у детей с ожирением, единичны, поэтому данные о распространенности дефицита витамина D, стратифицированные по категориям индекса массы тела (ИМТ), об особенностях кальций-фосфорного гомеостаза и взаимоотношений между концентрацией паратгормона (ПТГ) и 25(ОН)D у детей с ожирением представляют научный и практический интерес. Цель исследования – оценить обеспеченность организма детей витамином D, проанализировать соотношение отдельных биохимических маркеров метаболизма костной ткани [концентрации кальция (Ca), фосфора (P), ПТГ, активности щелочной фосфатазы (ЩФ)] в зависимости от ИМТ.

Материал и методы. В поперечное (одномоментное) исследование были включены 77 детей с различными массо-ростовыми показателями в возрасте от 8 до 10 лет. Все дети были разделены на 3 группы: 1-я – 26 человек с нормальной массой тела, 2-я – 29 детей с избыточной массой тела, 3-я – 22 ребенка с ожирением. У всех детей в сыворотке крови определяли концентрацию 25(ОН)D, ПТГ, Ca, P и активность ЩФ.

Результаты. Сниженная обеспеченность витамином D выявлена во всех группах. Однако дети с нормальным ИМТ имели более высокую концентрацию

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Белых Н.А., Блохова Е.Э. Обеспеченность витамином D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 83–90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90>

Статья поступила в редакцию 26.12.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Belykh N.A., Blokhova E.E. Vitamin D status and calcium-phosphoric metabolism in children with excessive body weight and obesity. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): С. 83–90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90> (in Russian)

Received 26.12.2020. **Accepted** 11.03.2021.

25(OH)D – 32,65 нг/мл [15,96; 44,4] против 23,6 нг/мл [11,3; 34,54] ($p=0,001$) у детей с избыточной массой тела и 12,51 нг/мл [5,7; 19,1] ($p=0,014$) у детей с ожирением]. При нарастании ИМТ отмечено снижение уровня 25(OH)D ($r=-0,480$, $p<0,05$). Дефицит витамина D у детей с ожирением (86,4%) встречался в 2,3 раза чаще, чем среди детей с избыточной массой тела ($p=0,002$), и в 2,8 раза чаще, чем среди детей с нормальной массой тела ($p=0,001$). Концентрация ПТГ у всех детей находилась в пределах физиологической нормы, при этом имела место умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнями ПТГ и 25(OH)D ($r=-0,44$, $p<0,05$). Также была обнаружена умеренная обратная корреляционная связь между концентрацией ПТГ и общего Ca ($r=-0,38$, $p<0,05$) и P ($r=-0,44$, $p<0,05$). С увеличением Z-score ИМТ/возраст наблюдалось снижение концентрации Ca в сыворотке крови ($r=-0,497$, $p<0,05$). Содержание P и активность ЩФ в сыворотке крови находились в пределах физиологической нормы у всех детей, однако в группе детей с избыточной массой тела и ожирением эти показатели были статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми сверстниками ($p<0,05$).

Заключение. У детей с избыточной массой тела и ожирением дефицит и недостаточность витамина D регистрируются статистически значимо чаще по сравнению со здоровыми детьми. При увеличении ИМТ наблюдается тенденция к снижению уровня Ca, P и ЩФ.

Ключевые слова: дети, ожирение, витамин D, кальций-фосфорный обмен

Obesity is a multifactorial disease, the prevalence of which has increased over the past few decades worldwide in all age groups. There is evidence of the pathogenetic role of vitamin D (VD) in the formation of obesity. However, there are few studies concerning the characteristics of calcium-phosphorus metabolism in obese children. Therefore, data on the prevalence of VD deficiency stratified by body mass index categories, characteristics of calcium-phosphorus homeostasis and the relationship between the concentration of parathyroid hormone (PTH) and 25(OH)D in obese children are of scientific and practical interest.

The aim of the study was to assess the VD status of children, to analyze the ratio of individual biochemical markers of bone metabolism [concentration of calcium (Ca), phosphorus (P), PTH, alkaline phosphatase (ALP) activity] depending on body mass index (BMI).

Material and methods. The cross-sectional (one-stage) study included 77 children with different weight and height parameters at the age from 8 to 10 years. All children were divided into 3 groups: 1st – 26 children with normal body weight, 2nd – 29 children with overweight, 3rd – 22 people with obesity. All children underwent determination of the level of 25(OH)D, PTH, alkaline phosphatase, Ca, P in blood serum.

Results. Reduced VD supply occurred in all groups. However, children with normal BMI had a higher concentration of 25(OH)D – 32.65 [15.96; 44.4] ng/ml vs 23.6 [11.3; 34.54] ng/ml ($p=0.001$) in children with overweight and 12.51 [5.7; 19.1] ng/ml ($p=0.014$) in children with obesity ($p<0.05$). With an increase in BMI, a decrease in 25(OH)D level was noted ($r=-0.480$, $p<0.05$). Vitamin D deficiency in obese children (86.4%) occurred 2.3 fold more often than in overweight children ($p=0.002$), and 2.8 fold more often than in children with normal body weight ($p=0.001$). The concentration of PTH in all children was within the physiological norm, while there was a moderate negative correlation between the levels of PTH and 25(OH)D ($r=-0.44$, $p<0.05$). A moderate inverse correlation was also found between the concentration of PTH and total Ca ($r=-0.38$, $p<0.05$) and P ($r=-0.44$, $p<0.05$). With an increase in the BMI/age Z-score, a decrease in serum Ca level was observed ($r=-0.497$, $p<0.05$). The P content and ALP activity in blood serum were within the physiological norm in all children, however, in children with overweight and obesity, these indicators were statistically significantly lower than in healthy peers ($p<0.05$).

Conclusion. In children with overweight and obesity, vitamin D deficit and insufficiency are recorded statistically significantly more often than in healthy children. With an increase in BMI, there is a tendency to a decrease in Ca, P and ALP.

Keywords: children, obesity, vitamin D, calcium-phosphorus metabolism

Ожирение – это многофакторное заболевание, ставшее серьезной проблемой современного здравоохранения [1]. За последние 40 лет распространенность ожирения увеличилась во всем мире во всех возрастных группах. [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной целевой группы

по ожирению (International Obesity Task Force, IOTF), распространенность ожирения тяжелой степени у детей и подростков в разных странах колеблется от 1,7 до 6,3% [3, 4]. Согласно данным ВОЗ (2016), у детей, страдающих ожирением, чаще возникают серьезные проблемы со здоровьем во взрослом возрасте (сердечно-сосудистые

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Группа (Z-score ИМТ/возраст) Group (Z-score BMI/age)	Возраст, годы Age, years Me [min; max]	Пол, абс. (%) Gender, abs. (%)		Z-score ИМТ Z-score BMI Me [min; max]
		девочки/girls	мальчики/boys	
1 (-1...+1SDS)	9 [8; 10]	17 (65,0)	9 (35,0)	0,15 [-0,87; 0,92]
2 (+1-2SDS)	10 [8; 10]	9 (31,0)*	20 (69,0)*	1,09 [1,00; 1,91]
3 (>+2SDS)	10 [8; 10]	11 (50,0)	11 (50,0)	2,76 [2,03; 3,52]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; * – статистически значимое (<0,05) отличие от показателя детей с нормальной массой тела.
Note. BMI – body mass index; * – statistically significant (<0.05) difference from the indicator of children with normal body weight.

заболевания, резистентность к инсулину, патологии костно-мышечной и дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, онкологические заболевания) [5].

Наряду с актуализацией проблемы ожирения в последние десятилетия наблюдается повышение интереса к витамину D, который, являясь прогормоном, участвует в регуляции многих процессов в организме, в том числе влияет на гомеостаз кальция (Ca) и фосфора (P) [6–8]. Согласно современным данным, низкий уровень витамина D связан не только с патологией опорно-двигательного аппарата, но и с большим количеством неблагоприятных рисков для здоровья, подобных таковым при ожирении (артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкологические, аутоиммунные и воспалительные заболевания, снижение иммунной защиты, повышенная смертность) [9, 10]. В свою очередь, патогенетическая роль витамина D в формировании ожирения и влияние жировой ткани на его метаболизм являются процессами взаимно обусловленными [11]. В связи с этим данные о распространенности дефицита витамина D, стратифицированные по категориям индекса массы тела (ИМТ), важны для дальнейшего прогнозирования формирования патологии, тактики лечения и профилактики коморбидных заболеваний.

Гомеостаз Ca в организме определяется балансом между количеством абсорбированного в желудочно-кишечном тракте макроэлемента, соотношением его уровней в плазме крови и костной ткани, а также выведением из организма [12]. Доказана взаимосвязь между концентрациями P и Ca в сыворотке крови. Так, гиперфосфатемия обуславливает повышение про-

дукции паратгормона (ПТГ), который, в свою очередь, компенсаторно усиливает экскрецию фосфатов и одновременно стимулирует выведение Ca из костной ткани. Гипофосфатемия сопровождается увеличением секреции кальцитриола и снижением продукции ПТГ, а также приводит к стимуляции абсорбции P и Ca в кишечнике [12]. Следует отметить, что исследования, касающиеся изучения особенностей кальций-фосфорного обмена у детей с ожирением, единичны, поэтому актуальность данной проблемы представляется очевидной [12, 13].

В настоящее время известно об обратной зависимости между концентрацией ПТГ и 25(OH)D [14]. Так, по данным J. Kang и соавт. (2017), концентрация 25(OH)D обратно пропорционально коррелирует с уровнем ПТГ, а минимальная концентрация 25(OH)D, при которой начинает возрастать ПТГ (точка перегиба), может быть использована в качестве маркера дефицита витамина D [15]. Изучение взаимозависимости между концентрацией ПТГ и 25(OH)D у детей с ожирением важно для оценки состояния их здоровья.

Цель исследования – оценить обеспеченность организма детей витамином D, проанализировать соотношение отдельных биохимических маркеров метаболизма костной ткани [Ca, P, щелочной фосфатазы (ЩФ), ПТГ] в зависимости от ИМТ.

Материал и методы

В поперечное (одномоментное) исследование были включены 77 детей: 37 (48,1%) девочек и 40 (51,9%) мальчиков с различными массо-ростовыми показате-

Таблица 2. Характеристика обеспеченности витамином D в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) детей

Table 2. Vitamin D supply depending on body mass index (BMI)

Группа (Z-score ИМТ/возраст) Group (Z-score BMI/age)	25(OH)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml Me [25; 75]	Количество лиц с уровнем 25(OH)D, абс. (%) / Number of persons with 25(OH)D level, abs. (%)		
		дефицит (<20 нг/мл) deficit (<20 ng/ml)	недостаточность (20–29 нг/мл) inadequacy (20–29 ng/ml)	норма (>30 нг/мл) norm (>30 ng/ml)
1 (-1...+1SDS)	32,7 [16,0; 44,4]	8 (30,8)	3 (11,5)	15 (57,7)
2 (+1-2SDS)	23,6 [11,3; 34,5]	11 (37,9)	9 (31,0)	9 (31,0)
3 (>+2SDS)	12,5 [5,7; 19,1]	19 (86,4)	3 (13,6)	0 (0,0)
$p_{\chi^2 1-2}$	$p_{k-w 1-2}=0,080$	0,789	0,156	0,086
$p_{\chi^2 1-3}$	$p_{k-w 1-3}=0,001$	0,001	1,005	0,001
$p_{\chi^2 2-3}$	$p_{k-w 2-3}=0,014$	0,002	0,265	0,013

Таблица 3. Параметры кальций-фосфорного обмена в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) детей (Me [25; 75])

Table 3. Parameters of calcium-phosphorus metabolism depending on body mass index (BMI) of children (Me [25; 75])

Группа (Z-score ИМТ/возраст) Group (Z-score BMI/age)	Концентрация в сыворотке крови Blood serum level			Активность щелочной фосфатазы, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l
	паратгормон, пг/мл parathyroid hormone, pg/ml	Са, ммоль/л Ca, mmol/l	Р, ммоль/л P, mmol/l	
1 (-1...+1SDS)	27,22 [19,92; 33,45]	2,53 [2,48; 2,66]	1,31 [1,23; 1,46]	486 [421; 506]
2 (+1-2SDS)	25,06 [20,99; 32,57]	2,46 [2,39; 2,50]	1,23 [1,21; 1,31]	450 [414; 479]
3 (>+2SDS)	28,28 [23,15; 38,27]	2,35 [2,2; 2,46]	1,18 [1,11; 1,22]	353 [315; 416]
$\rho_{k-w 1-2}$	0,227	0,021	0,362	0,227
$\rho_{k-w 1-3}$	0,562	0,000	0,001	0,000
$\rho_{k-w 2-3}$	0,210	0,031	0,011	0,001

лями в возрасте от 8 до 10 лет (средний возраст – 9,4±0,7 года), постоянно проживающих в Рязани. Критерии включения: дети мужского и женского пола в возрасте 8–10 лет, отсутствие острых и обострения хронических заболеваний, отсутствие факта приема витаминно-минеральных комплексов в течение 6 мес до настоящего исследования, согласие родителя пациента на участие в исследовании (подписанное информированное согласие), отсутствие заболеваний, влияющих на кальциево-фосфорный обмен.

Базами для проведения исследования были ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 1», ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой», Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Антропометрические измерения осуществляли в ходе проведения профилактического медицинского осмотра подготовленные работники на местах в соответствии со стандартизированным протоколом, разработанным ВОЗ [16]. Массу тела измеряли в килограммах с точностью до 0,1 кг с помощью портативных электронных

(цифровых) весов и корректировали с учетом одежды. Длину тела (рост) детей измеряли в сантиметрах с помощью медицинского ростомера с откидным табуретом в положении стоя с точностью до 0,1 см. ИМТ рассчитывали по формуле: m/h^2 , где m – масса тела (кг), h – рост (м). Оценку физического развития детей проводили с использованием программы WHO AnthroPlus (2009) [17]. Рассчитывали показатели: отношение массы тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score, WAZ), ИМТ к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ полученные значения Z-scores интерпретировали по следующим критериям: недостаточность питания – при <-2SDS, пониженное питание от -2 до -1SDS, норма – от -1 до +1SDS, избыточная масса тела – при SDS от +1 до +2, ожирение – при SDS >+2 [18].

По данным антропометрии все дети были разделены на 3 группы: 1-я – 26 (17 девочек, 9 мальчиков) человек с нормальной массой тела, 2-я – 29 (9 девочек, 20 мальчиков) детей с избыточной массой тела, 3-я – 22 (11 девочек, 11 мальчиков) ребенка с ожирением (табл. 1).

Концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «25OH Vitamin D Total ELISA Kit» (DIAsource ImmunoAssays SA, Бельгия) в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (заведующий – кандидат медицинских наук А.А. Никифоров). Нормальная обеспеченность витамином D соответствовала концентрации 25(OH)D >30 нг/мл, недостаточность – 21–30 нг/мл, дефицит – <20 нг/мл [19]. Содержание ПТГ измеряли радиоиммунологическим методом с использованием наборов «IRMA PTH» («IMMUNOTECH S.R.O.», Чешская Республика), норма – 10–65,0 пг/мл. Уровень общего Са, Р, активность ЩФ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-400 (Mindray, Китай). Нормальные значения уровня Са соответствовали интервалу 2,3–2,75 ммоль/л, Р – 1,1–2,0 ммоль/л, ЩФ – до 720 Ед/л.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 12. Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполнен при помощи критерия Шапиро–

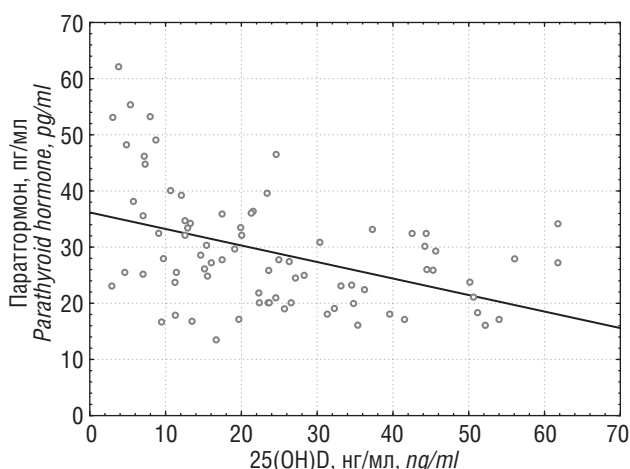


Рис. 1. Корреляционная связь уровней 25(OH)D и паратгормона в сыворотке крови детей ($r=-0,44$, $p<0,05$)

Fig. 1. Correlation between 25(OH)D and parathyroid hormone levels in blood serum of children ($r=-0.44$, $p<0.05$)

Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей. При сравнении многоуровневых независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллиса (для парных сравнений – критерий Манна–Уитни). Для оценки степени взаимосвязей проводили корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Спирмена (r). Для определения связи между двумя номинальными переменными использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с информацией для пациента и подписали информированное согласие.

Результаты

Определение концентрации витамина D показало, что его медиана у детей с нормальной массой тела была почти в 1,5 раза выше таковой у детей с избыточной массой тела и в 2,6 раза превышала данный показатель у детей с ожирением (табл. 2).

Дефицит витамина D у детей с ожирением встречался в 2,3 раза чаще, чем среди детей с избыточной массой тела ($p=0,002$), и в 2,8 раза чаще, чем среди детей с нормальной массой тела ($p=0,001$). Частота выявления дефицита витамина D среди детей с избыточной и нормальной массой тела статистически значимо не различалась. Девочки с ожирением чаще страдали дефицитом витамина D, чем девочки с избыточной и нормальной массой тела: 23,7 против 5,3 ($p=0,024$) и 16,0% ($p=0,019$) соответственно. А у мальчиков с ожирением дефицитные показатели регистрировались чаще, чем среди мальчиков с нормальной массой тела (26,3 против 5,26%, $p=0,003$) и девочек с избыточной ($p=0,018$) и нормальной массой тела ($p=0,014$).

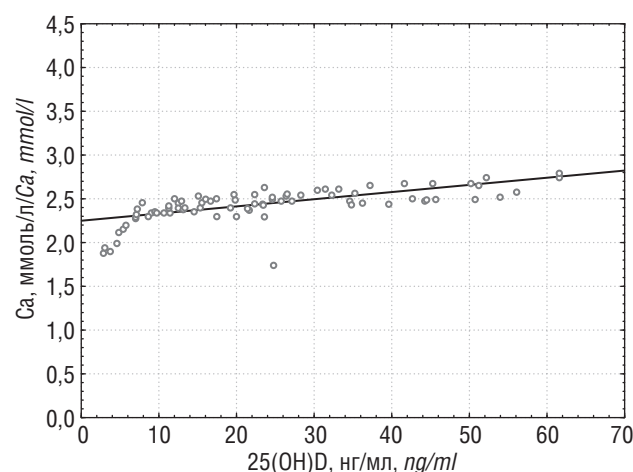


Рис. 3. Корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и общего кальция в сыворотке крови детей ($r=0,80$, $p<0,05$)

Fig. 3. Correlation between the of 25(OH)D and total calcium level in blood serum of children ($r=0.80$, $p<0.05$)

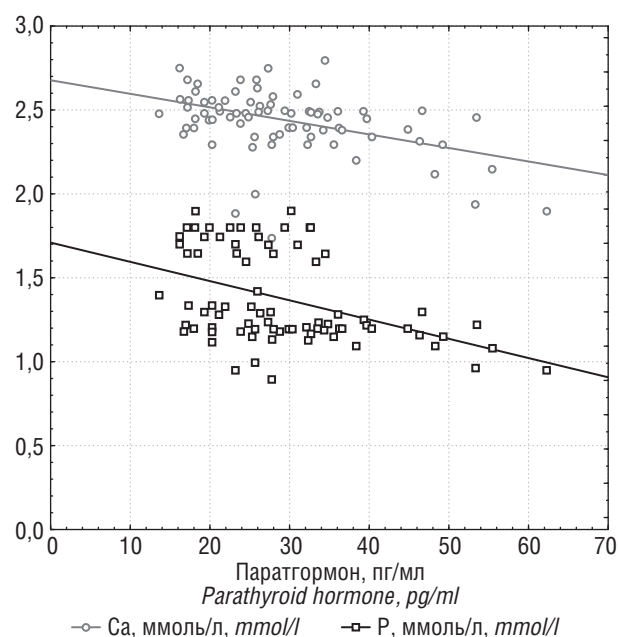


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем паратгормона и общего кальция в сыворотке крови детей ($r=-0,38$, $p<0,05$) и фосфора ($r=-0,44$, $p<0,05$)

Fig. 2. Correlation between serum levels of parathyroid hormone and total calcium ($r=-0.38$, $p<0.05$) and phosphorus ($r=-0.44$, $p<0.05$)

Статистически значимых различий между частотой выявления недостаточности витамина D среди детей с ожирением, избыточной и нормальной массой тела не отмечено.

Большее половины здоровых детей имели нормальную концентрацию 25(OH)D в крови, тогда как среди детей с избыточной массой тела нормальный показатель этого микронутриента встречался лишь у $1/3$ детей, а среди детей с ожирением не было ни одного ребенка с уровнем 25(OH)D >30 нг/мл.

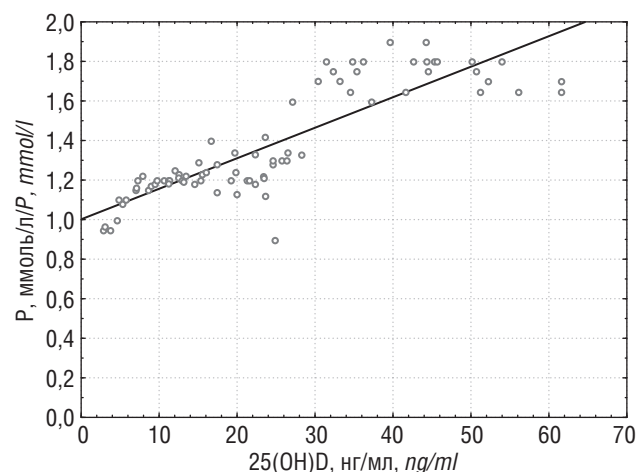


Рис. 4. Корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и фосфора в сыворотке крови детей ($r=0,87$, $p<0,05$)

Fig. 4. Correlation between 25(OH)D and phosphorus level in blood serum of children ($r=0.87$, $p<0.05$)

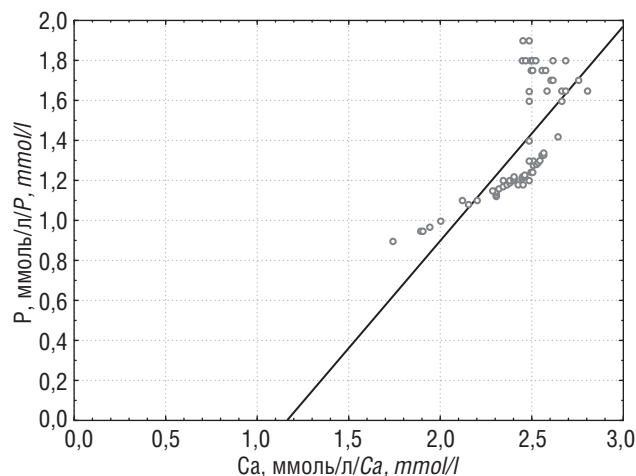


Рис. 5. Корреляционная связь между концентрацией общего кальция и фосфора в сыворотке крови детей ($r=0,83, p<0,05$)

Fig. 5. Correlation between total calcium and phosphorus level in blood serum of children ($r=0,83, p<0,05$)

Уровень ПТГ у всех детей находился в пределах физиологической нормы. Анализ результатов не выявил статистически значимых различий в зависимости от ИМТ (табл. 3), несмотря на то, что медиана данного показателя у детей с ожирением была несколько выше таковой у детей с нормальной и избыточной массой тела. Гендерных различий также не выявлено.

При анализе зависимости между уровнем ПТГ и концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови была выявлена умеренная отрицательная корреляция: $r=-0,44, (p<0,05)$ (рис. 1). Случаев повышения уровня ПТГ у детей на фоне сниженной обеспеченности витамином D не выявлено. Также была обнаружена умеренная обратная корреляция между концентрацией ПТГ и уровнем общего Ca ($r=-0,38, p<0,05$) и фосфора ($r=-0,44, p<0,05$) (рис. 2).

Медиана содержания общего Ca в сыворотке крови в группе детей с нормальной массой тела составила 2,53 ммоль/л (табл. 3), что соответствовало нормальному диапазону значений. У детей с избыточной массой тела данный показатель был ниже на 0,07 ммоль/л ($p=0,021$), а у детей с ожирением – на 0,18 ммоль/л ($p<0,001$). При анализе уровня кальция в сыворотке крови у детей трех групп выявлено, что с увеличением Z-score ИМТ/возраст происходит снижение концентрации Ca ($r=-0,497, p<0,05$). Индивидуальный анализ концентрации общего Ca в сыворотке крови позволил установить, что у 7 (31,8%) обследованных детей с ожирением отмечалась гипокальциемия. При этом выраженная гипокальциемия ($Ca<2,0$ ммоль/л) выявлена у 3 (13,6%) детей. В группе детей с избыточной и нормальной массой тела содержание Ca находилось в нормальном диапазоне.

Концентрация P и активность ЩФ в сыворотке крови находились в пределах физиологической нормы во всех

группах. Однако в группе детей с избыточной массой тела и ожирением эти показатели были статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми сверстниками ($p<0,05$) (см. табл. 3).

Корреляционный анализ выявил наличие сильной прямой корреляционной связи между концентрацией 25(OH)D и содержанием общего Ca ($r=0,80, p<0,05$) (рис. 3), P ($r=0,87, p<0,05$) (рис. 4), а также между уровнями Ca и P ($r=0,83, p<0,05$) (рис. 5). Умеренная положительная связь отмечалась между активностью ЩФ и содержанием общего Ca ($r=0,33, p<0,05$) и P ($r=0,30, p<0,05$); слабая прямая связь выявлена между уровнем 25(OH)D и активностью ЩФ ($r=0,25, p<0,05$).

Обсуждение

Сниженная обеспеченность витамином D имела место во всех группах. Однако дети с нормальным ИМТ имели более высокую концентрацию 25(OH)D ($p<0,05$). С нарастанием ИМТ снижался уровень 25(OH)D ($r=-0,480, p<0,05$). Результаты нашего исследования согласуются с данными о широкой распространенности недостаточности витамина D как в общей детской популяции [20], так и при ожирении [21, 22]. Обратная корреляционная связь между ИМТ и концентрацией 25(OH)D согласуется с данными об отрицательной корреляции между жировой массой тела детей и обеспеченностью этим витамином [23, 24].

В процессе анализа данных не отмечено классической реакции повышения уровня ПТГ при снижении концентрации 25(OH)D в крови. У детей с избыточной массой тела и ожирением полученный результат можно объяснить увеличением секвестрации 25(OH)D в избытке подкожного жира, что в конечном итоге снижает его биодоступность и вызывает компенсаторное увеличение секреции ПТГ для поддержания концентрации кальция в сыворотке крови [25]. Данных о влиянии ИМТ на уровень ПТГ у детей в настоящее время немного, поэтому такой «подавленный» ответ у детей с нормальной массой тела требует проведения дополнительных исследований в этой области [26].

В нашем исследовании, несмотря на большой процент детей с ожирением, имеющих дефицит витамина D, активность ЩФ находилась в пределах нормальных значений и колебалась от 305 до 580 Ед/л. Согласно данным литературы, на фоне такой сниженной активности ЩФ происходит нарушение фосфорно-кальциевого гомеостаза, чем также можно объяснить более низкие концентрации P и Ca у детей с избыточной массой тела и ожирением [12].

Результаты проведенного исследования показали, что у детей с избыточной массой тела и ожирением дефицит и недостаточность витамина D регистрируются статистически значимо чаще по сравнению со здоровыми детьми. С увеличением ИМТ наблюдается снижение концентрации в крови Ca, P и активности ЩФ. Уровень ПТГ не зависит от ИМТ у детей.

Сведения об авторах

Белых Наталья Анатольевна (*Natalya A. Belykh*) – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: nbelyh68@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>

Блохова Екатерина Эдуардовна (*Ekaterina E. Blokhova*) – ассистент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: kirieshka474@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3915-2242>

Литература

1. Swinburn B., Kraak V., Allender S., Atkins V.J., Baker P.I., Bogard J.R. et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N 10 173. P. 791–846. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 2627–2642.
3. Spinelli A., Buoncristiano M., Kovacs V., Yngve A., Spiroski I., Obreja G. et al. Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries // *Obes. Facts*. 2019. Vol. 12, N 2. P. 244–258. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500436>
4. Cole T., Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity // *Pediatr. Obes*. 2012. Vol. 7, N 4. P. 284–294. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x>
5. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. 2017. URL: <http://www.whois.com/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения: 01.10.2020)
6. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Стрелкова А.В., Лебедев А.В. Особенности параметров фосфорно-кальциевого обмена при различных уровнях 25(OH)D у детей и подростков, проживающих в условиях Арктической зоны Российской Федерации // *Экология человека*. 2018. № 12. С. 26–31. DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-12-26-31>
7. Белых Н.А., Блохова Е.Э. Ожирение и микронутриентный дисбаланс у детей // *Наука молодых (Egreditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, N 3. С. 429–438. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973429-438>
8. Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017. Vol. 18. P. 153–165. DOI: <https://doi.org/10.1007/s1154-017-9424-1>
9. Zakharova I., Klimov L., Kuryaninova V., Nikitina I., Malyavskaya S., Dolbnya S. et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents // *Front. Endocrinol*. 2019. Vol. 10. P. 103. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00103>
10. Филатова Т.Е., Низов А.А., Давыдов В.В. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натошак и дефицитом витамина D // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2017. Т. 25, № 1. С. 69–75. DOI: <https://doi.org/10.23888/pavlovj2017169-75>
11. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Малявская С.И. и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии (часть 1) // *Медицинский совет*. 2017. № 19. С. 214–220. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-214-220>
12. Каладзе Н.Н., Скоромная Н.Н. Показатели костного метаболизма и жирового обмена у детей с избыточной массой тела // *Таврический медико-биологический вестник*. 2016. Т. 19, № 1. С. 45–50.
13. Каладзе Н.Н., Скоромная Н.Н. Связь между лептином, минеральным обменом и данными денситометрии у детей с избыточной массой тела // *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016. № 1. С. 41–45.
14. Serdar M., Batu Can B., Kilercik M., Durer Z.A., Aksungar F.B., Serteser M. et al. Analysis of changes in parathyroid hormone and 25 (OH) vitamin D levels with respect to age, gender and season: a data mining study // *J. Med. Biochem*. 2017. Vol. 36, N 1. P. 73–83. DOI: <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0002>
15. Kang J., Lee Y., Han Y., Kong K.A., Kim H.S. The serum level of 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone in children: the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone // *Korean J. Pediatr*. 2017. Vol. 60, N 2. P. 45–49. DOI: <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.2.45>
16. World Health Organization Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative. Protocol. 2016. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/333900/COSI-protocolen.pdf?ua=1 (date of access October 1, 2020)
17. World Health Organization. AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2009. URL: http://www.who.int/entity/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf (date of access November 1, 2020)
18. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Нормативно-методические и справочные материалы // Ежемесячное приложение к журналу «Информационный вестник здравоохранения Самарской области». 2018. Т. 194, № 1. С. 1–75.
19. Союз педиатров России и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Москва : ПедиартЪ, 2018. 96 с.
20. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии*. 2018. Т. 21, № 3. С. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol0038>
21. Kannan S., Visintainer P., Ganguri H., Conroy R., Gudala M., Wittcorp C. Body mass index is a strong predictor of vitamin D deficiency in multiethnic obese children // *Obes. Res. Open J*. 2016. Vol. 4, N 1. P. 11–18. DOI: <http://doi.org/10.17140/OROJ-4-128>
22. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Chueca-Guindulain M., Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children // *Nutr. Diabetes*. 2017. Vol. 7. P. e248. DOI: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.50>
23. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Коденцова В.М., Сокольников А.А. Обеспеченность витамином D детей с ожирением // *Вопросы детской диетологии*. 2018. Т. 16, № 5. С. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2018-5-16-22>

24. Тодиева А.М., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Буданова М.В. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением // Вопросы детской диетологии. 2013. Т. 11, № 3. С. 15–21.

25. Lotito A., Teramoto M., Cheung M., Becker K., Sukumar D. Serum parathyroid hormone responses to vitamin d supplementation in overweight/obese adults: a systematic review and meta-analysis of random-

ized clinical trials // Nutrients. 2017. Vol. 9, N 3. P. 241. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030241>

26. Asghari G., Yuzbashian E., Wagner C., Mahdavi M., Shamsi R., Hosseinpanah F. et al. The relation between circulating levels of vitamin D and parathyroid hormone in children and adolescents with overweight or obesity: quest for a threshold // PLoS One. 2019. Vol. 14, N 11. Article ID e0225717. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225717>

References

1. Swinburn B., Kraak V., Allender S., Atkins V.J., Baker P.I., Bogard J.R., et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2019; 393 (10 173): 791–846. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)

2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390: 2627–42.

3. Spinelli A., Buon cristiano M., Kovacs V., Yngve A., Spiroski I., Obreja G., et al. Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. *Obes Facts*. 2019; 12 (2): 244–58. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500436>

4. Cole T., Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012; 7 (4): 284–94. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x>

5. WHO. Obesity and overweight. Media centre. 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (date of access October 1, 2020)

6. Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Strelkova A.V., Lebedev A.V. Characteristics of phosphoric-calcium metabolism at various levels of 25(OH)D in children and adolescents residents of the Arctic zone of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2018; (12): 26–31. DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-12-26-31> (in Russian)

7. Belykh N.A., Blokhova E.E. Obesity and micronutrient disbalance in children. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) [Science of the Young (Eruditio Juvenium)]*. 2019; 7 (3): 429–38. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973429-438> (in Russian)

8. Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18: 153–65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>

9. Zakharova I., Klimov L., Kuryaninova V., Nikitina I., Malyavskaya S., Dolbnaya S., et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. *Front Endocrinol*. 2019; 10: 103. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00103>

10. Filatova T.E., Nizov A.A., Davydov V.V. Experience of treatment of male hypertension with obesity, fasting hyperglycemia and deficiency of vitamin D. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov]*. 2017; 25 (1): 69–75. DOI: <https://doi.org/10.23888/pavlovj2017169-75> (in Russian)

11. Klimov L.Ya., Zakharova I.N., Kur'yaninova V.A., Nikitina I.L., Karonova T.L., Malyavskaya S.I., et al. Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: how the two global pandemics are interconnected. Vitamin D role in pathogenesis of obesity and insulin resistance (part I). *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2017; (19): 214–20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-214-220> (in Russian)

12. Kaladze N.N., Skoromnaya N.N. An indicators of bone metabolism and fat exchange at children with over weight. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik [Taurian Medical and Biological Bulletin]*. 2016; 19 (1): 45–50. (in Russian)

13. Kaladze N.N., Skoromnaya N.N. Linles between leptin, minerals exchange and further of densitometry at children having overweight. *Vestnik fizioterapii i kurortologii [Bulletin of Physiotherapy and Balneology]*. 2016; (1): 41–5. (in Russian)

14. Serdar M., Batu Can B., Kilercik M., Durer Z.A., Aksungar F.B., Serteser M., et al. Analysis of changes in parathyroid hormone and 25 (OH) vitamin D levels with respect to age, gender and season: a data mining study. *J Med Biochem*. 2017; 36 (1): 73–83. DOI: <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0002>

15. Kang J., Lee Y., Han Y., Kong K.A., Kim H.S. The serum level of 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone in children: the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *Korean J Pediatr*. 2017; 60 (2): 45–9. DOI: <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.2.45>

16. World Health Organization Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative. Protocol. 2016. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/33390/COSI-protocolen.pdf?ua=1 (date of access October 1, 2020)

17. World Health Organization. AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. URL: http://www.who.int/entity/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf (date of access November 1, 2020)

18. Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Yu. Assessment of the physical development of children and adolescents. Normative-methodical and reference materials. *Ezhemesyachnoe prilozhenie k zhurnalu «Informatsionniy vestnik zdravookhraneniya Samarskoy oblasti» [Monthly supplement to the journal «Information Bulletin of Health of the Samara Region»]*. 2018; 194 (1): 1–75. (in Russian)

19. Union of Pediatricians of Russia. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow: *Pediatr*, 2018: 96 p. (in Russian)

20. Petrushkina A.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Bone Diseases]*. 2018; 21 (3): 15–20. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol0038> (in Russian)

21. Kannan S., Visintainer P., Ganguri H., Conroy R., Gudala M., Wittcopp C. Body mass index is a strong predictor of vitamin D deficiency in multiethnic obese children. *Obes Res Open J*. 2016; 4 (1): 11–8. DOI: <http://doi.org/10.17140/OROJ-4-128>

22. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Chueca-Guindulain M., Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017; 7: e248. DOI: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.50>

23. Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surkov A.G., Bagaeva M.E., Kodentsova V.M., Sokol'nikov A.A. Vitamin D status in obese children. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2018; 16 (5): 16–22. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2018-5-16-22> (in Russian)

24. Todieva A.M., Nikitina I.L., Karonova T.L., Vasil'eva E.Yu., Budanova M.V. Vitamin D and metabolic status in obese children and adolescents. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2013; 11 (3): 15–21. (in Russian)

25. Lotito A., Teramoto M., Cheung M., Becker K., Sukumar D. Serum parathyroid hormone responses to vitamin d supplementation in overweight/obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2017; 9 (3): 241. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030241>

26. Asghari G., Yuzbashian E., Wagner C., Mahdavi M., Shamsi R., Hosseinpanah F., et al. The relation between circulating levels of vitamin D and parathyroid hormone in children and adolescents with overweight or obesity: quest for a threshold. *PLoS One*. 2019; 14 (11) e0225717. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225717>

Для корреспонденции

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

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

Телефон: (495) 698-53-30

E-mail: kodentsova@ion.ru

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

Вржесинская О.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Шевякова Л.В., Зорин С.Н., Жилинская Н.В.

Эффективность коррекции дефицита витамина D в зависимости от обеспеченности крыс витаминами группы В

Efficiency of vitamin D deficit correction depending on rats' supply with B vitamins

Vrzhessinskaya O.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Shevyakova L.V., Zorin S.N., Zhilinskaya N.V.

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

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

При наличии у населения России сочетанной недостаточности витаминов D и группы В зачастую рекомендуют прием холекальциферола без проведения коррекции обеспеченности витаминами группы В, участвующими в обеспечении биологических функций витамина D.

Цель исследования – на фоне сочетанного дефицита витаминов D и группы В сравнить эффективность коррекции дефицита витамина D путем восполнения его содержания в рационе до адекватного уровня без устранения недостатка витаминов группы В и путем восстановления уровня витамина D в сочетании с витаминами группы В.

Материал и методы. Эксперимент проводили на крысах-самцах Wistar (n=33) с исходной массой тела 69,5±0,8 г. Сочетанный недостаток витаминов D и группы В (n=24) вызывали уменьшением в 5 раз содержания витаминов в витаминной смеси полусинтетического рациона в течение 23 сут. В течение последующих

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук В.М. Жминченко за техническую помощь при заборе биологического материала. Результаты определения биохимических показателей крови и мочи получены кандидатом медицинских наук [Хорхе Селада Сото](#).

Для цитирования: Вржесинская О.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Шевякова Л.В., Зорин С.Н., Жилинская Н.В. Эффективность коррекции дефицита витамина D в зависимости от обеспеченности крыс витаминами группы В // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 91–99. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-91-99>

Статья поступила в редакцию 30.12.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The study was carried out within the framework of a government assignment without attracting additional funding.

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

Acknowledgements. The authors are grateful to V.M. Zhminchenko, Ph.D. for technical assistance in the collection of biological material. The determination of blood and urinary biochemical parameters was performed by [Jorge Selada Soto](#).

For citation: Vrzhessinskaya O.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Shevyakova L.V., Zorin S.N., Zhilinskaya N.V. Efficiency of vitamin D deficit correction depending on rats' supply with B vitamins. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 91–99. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-91-99> (in Russian)

Received 30.12.2020. **Accepted** 11.03.2021.

7 сут для коррекции витаминной недостаточности 12 крыс (группа «-B+D») получали рацион, восполненный до 100% по витамину D на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы B, а 12 крыс (группа «+B+D») – рацион, восполненный по всем недостающим витаминам. Животные контрольной группы (n=9) получали полноценный полусинтетический рацион в течение всего эксперимента. Концентрацию витаминов A и E в плазме крови и лиофильно высушенных печени и целом головном мозге крыс определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, витамины B₁ и B₂ в печени, мозге и моче, рибофлавин в плазме и 4-пиридоксильную кислоту в моче – флуориметрическими методами, концентрацию 25(OH)D в плазме крови – иммуноферментным методом, содержание кальция, магния, железа, марганца, цинка и меди в лиофильно высушенных печени и мозге – атомно-абсорбционным методом, биохимические показатели крови и мочи – на биохимическом анализаторе.

Результаты. Добавление в корм витамина D на фоне сохраняющегося дефицита витаминов группы B не позволило восстановить концентрацию 25(OH)D и остеокальцина до уровня у обеспеченных всеми витаминами животных. У животных группы «-B+D» уровень в плазме крови 25(OH)D был снижен на 17,3% (p<0,10), остеокальцина – на 11,7% (p<0,05), активность аспаратаминотрансферазы была меньше в 1,5 раза, аланинаминотрансферазы – в 2,3 раза (p<0,05), лактатдегидрогеназы – на 14,9% (p<0,10), концентрация железа превысила в 2,7 раза, глюкозы – на 15,0%, кальция – на 8,0%, креатинина – на 8,7% (p<0,05), мочевины – на 32,1%, прямого билирубина – на 24,2% (p<0,10) соответствующий показатель у крыс контрольной группы; уровень холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности был на 14,7 и 15,9% выше (p<0,10) такового у животных группы «+B+D».

Заключение. Дефицит витаминов группы B тормозит восстановление адекватной обеспеченности витамином D. При наличии недостатка витаминов группы B у крыс дефицит витамина D и его последствия не удается устранить полностью. Адекватная обеспеченность витаминами D и группы B является синергетическим фактором в поддержании уровня глюкозы, холестерина в плазме крови и других диагностически значимых показателей.

Ключевые слова: витамин D, витамины группы B, сочетанный дефицит витаминов D и группы B, коррекция витаминно-минерального статуса, плазма крови, печень, мозг, крысы

Despite the presence of combined deficiency of vitamins D and group B among the population of Russia, the intake of cholecalciferol is often recommended without correcting the supply with B group vitamins, which are involved in ensuring the biological functions of vitamin D.

The aim of the study was to compare the effectiveness of vitamin D deficit correction by replenishing its content in the diet to an adequate level without eliminating the deficit of B vitamins and by restoring vitamin D level in combination with B vitamins.

Material and methods. The experiment was carried out on male Wistar rats (n=33) with an initial body weight of 69.5±0.8 g. Combined deficit of vitamins D and B group in rats (n=24) was caused by a 5-fold decrease in their content in the vitamin mixture of a semi-synthetic diet for 23 days. Over the next 7 days, in order to correct vitamin deficiency, 12 rats (group «-B+D») were fed a diet, replenished up to 100% for vitamin D with continued deficiency of B group vitamins, and 12 rats (group «+B+D») were fed a diet replenished for all missing vitamins. Animals of the control group (n=9) received a full semi-synthetic diet during the entire experiment. The concentration of vitamins A and E in blood plasma and lyophilized liver and whole brain was determined by HPLC, vitamins B₁ and B₂ in the liver, brain and urine, riboflavin in plasma and 4-pyridoxic acid in urine – by fluorimetric methods, 25(OH)D in blood plasma was determined by ELISA. The content of calcium, magnesium, iron, manganese, zinc and copper in freeze-dried liver and brain was determined by atomic absorption method, biochemical parameters of blood and urine were determined using a biochemical analyzer.

Results. The only vitamin D addition to the feed with a persisting deficiency of B vitamins did not restore the concentration of 25(OH)D and osteocalcin to the level in control animals sufficiently provided with all vitamins. In animals of the “-B+D” group, 25(OH)D plasma level was reduced by 17.3% (p<0.10), osteocalcin – by 11.7% (p<0.05), the activity of aspartate aminotransferase was 1.5 fold less, alanine aminotransferase – 2.3 fold (p<0.05), lactate dehydrogenase – by 14.9% (p<0.10), while the concentration of iron exceeded 2.7 times, glucose – by 15.0%, calcium – by 8.0%, creatinine – by 8.7% (p<0.05), urea – by 32.1%, direct bilirubin – by 24.2% (p<0.10) compared with corresponding indicator in rats of the control group. The level of cholesterol and HDL cholesterol was 14.7% and 15.9% higher (p<0.10) than in animals of the «+B+D» group.

Conclusions. Deficiency of B vitamins inhibits the restoration of adequate supply with vitamin D. In the presence of a lack of B vitamins in rats, vitamin D deficit and its consequences cannot be completely eliminated. Adequate supply with vitamins D and B group are synergistic factors in maintaining the level of glucose, cholesterol in blood plasma and other diagnostically significant parameters.

Keywords: vitamin D, B-vitamins, combined deficiency of vitamins D and B group, correction of vitamin-mineral status, blood plasma, liver, brain, rats

Наряду с основной физиологической функцией витамина D как регулятора фосфорно-кальциевого обмена и поддержания нормального состояния опорно-двигательного аппарата он обладает большим количеством внескелетных (некальциемических) функций и необходим для функционирования практически всех органов. От обеспеченности этим витамином существенно зависит здоровье, продолжительность и каче-

ство жизни. Нехватка этого витамина в разной степени является самой распространенной среди населения по сравнению с частотой обнаружения недостатка других витаминов. По результатам проведенного в 105 городах России в 2014–2018 гг. обследования 40 878 лиц 21–45 лет дефицит витамина D был обнаружен у 35% из них [концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в крови <20 нг/мл], недостаточность (<30 нг/мл) –

у 30,9%. Среди лиц старше 45 лет дефицит имели 37,3%, а недостаток – 30,2% [1]. Среди жителей Омска дефицит витамина D выявлен у 70,9% обследованных [2]. Обобщение результатов оценки обеспеченности этим витамином показало, что дефицит и недостаточная обеспеченность выявляется у 60–92% обследованных взрослых [3].

В Российской Федерации, на территории которой естественная инсоляция солнечным светом спектра УФ-В недостаточна, а ассортимент обогащенных витамином D пищевых продуктов невелик, необходим дополнительный прием этого витамина в адекватных дозах. Однако, рекомендуя прием витамина D иногда в чрезвычайно больших дозах, не учитывают, что в образовании как транспортной, так и гормональных форм витамина D существенная роль принадлежит другим витаминам (С, В₂ и др.) [4, 5], необходимым для гидроксилирования холекальциферола. Недостаточная обеспеченность организма этими микронутриентами сопровождается уменьшением образования биологически активных форм витамина D, что снижает эффективность выполнения витамином D своих функций. Показано, что дефицит витамина В₂ у крыс приводил к снижению концентрации в сыворотке крови 25(OH)D [5]. Между тем дефицит витаминов группы В среди населения нашей страны занимает 2-е место по встречаемости после недостатка витамина D [6]. Основные биохимические процессы, регулируемые витаминами группы В, помимо гормональной системы витамина D (В₂, В₃, В₆, В₉) включают метаболизм углеводов для генерирования энергии (В₁, В₂, В₃, В₅, В₇, В₁₂), метаболизм аминокислот и синтез белков (В₁, В₃, В₅, В₆, В₇, В₉), синтез нейротрансмиттеров (В₁, В₃, В₅, В₆), метаболизм жирных кислот, липидов и синтез холестерина и стероидов (В₁, В₂, В₃, В₅), синтез метионина, S-аденозилметионина и нуклеотидных оснований для синтеза ДНК и РНК (В₉, В₁₂) [7, 8]. Учитывая, что при недостатке витамина В₂ может возникнуть эндогенный, или сопутствующий, последовательно развивающийся дефицит других витаминов группы В, все 8 витаминов этой группы должны поступать с пищей в оптимальных количествах одновременно [8–10].

Цель исследования – создать модель недостаточности у крыс витаминов D и группы В, отражающую реальную обеспеченность этими витаминами населения нашей страны, и сравнить эффективность коррекции дефицита витамина D путем восполнения его содержания в рационе до адекватного уровня без устранения недостатка витаминов группы В и путем восстановления уровня витамина D в сочетании с витаминами группы В.

Для этого была оценена обеспеченность организма крыс витаминами А, Е, D, В₁ и В₂ по содержанию в печени, мозге и плазме крови, экскреции с мочой тиамин, рибофлавин и 4-пиридоксильной кислоты (витамин В₆); обеспеченность минеральными веществами по концентрации в плазме крови, в печени и головном мозге и экскреции с мочой, а также определены биохимические показатели плазмы крови и мочи.

Материал и методы

Экспериментальные животные – отъемыши крысы-самцы линии Wistar – были получены из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования выполняли в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики», требованиями ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

Животных содержали по 2 особи в прозрачных пластмассовых клетках из поликарбоната в контролируемых условиях окружающей среды (температура 20–24 °С, относительная влажность 45–65%, в режиме освещения 12/12 ч) на подстилке из опилок. Животные получали корм *ad libitum* и имели постоянный доступ к дистиллированной воде.

Во время карантина в течение 5 сут до начала эксперимента все животные ($n=33$) с исходной массой тела $69,4\pm 0,8$ г получали полноценный полусинтетический рацион, содержащий 20% казеина пищевого кислотного по ГОСТ 31689-2012, 63% кукурузного крахмала по ГОСТ 32159-2013, 4,5% масла подсолнечного рафинированного дезодорированного, 4,5% лярда по ГОСТ 25292-2017, 3,5% стандартной солевой смеси, 2% микрокристаллической целлюлозы, 1% сухой витаминной смеси, 0,30% L-цистеина, 0,25% холина битартрата и 0,95% сахарозы [11].

По окончании карантина крысы рандомизированно по массе тела были разделены на 2 группы: животные контрольной группы (группа К) на протяжении всего эксперимента (30 сут) продолжали получать полноценный рацион ($n=9$), а животные 2-й (-В-D), опытной, группы ($n=24$) в течение 23 сут получали корм с уменьшенным в 5 раз относительно полноценного рациона содержанием витамина D и всех витаминов группы В в витаминной смеси (см. рисунок).

Средняя поедаемость корма в контрольной и опытной группах в период создания дефицита не различалась ($p=0,529$) и составила в среднем $20,9\pm 0,7$ г/сут.

Затем животные опытной группы были рандомизированно разделены по массе тела на 2 подгруппы по 12 особей в каждой. В течение последующих 7 сут для коррекции витаминной недостаточности эти животные получали рационы, восполненные до 100% по витамину D на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы В (группа «-В+D»), или восполненные совместно витамином D и витаминами группы В (группа «+В+D»).

Для сбора мочи за 18 ч до забоя крыс помещали в метаболические клетки, лишая пищи и предоставляя воду без ограничения. По окончании эксперимента предварительно анестезированных эфиром крыс выводили из эксперимента путем декапитации.

Концентрацию витаминов А (ретинол и пальмитат ретинола) и Е (токоферолы) в плазме крови, лиофильно

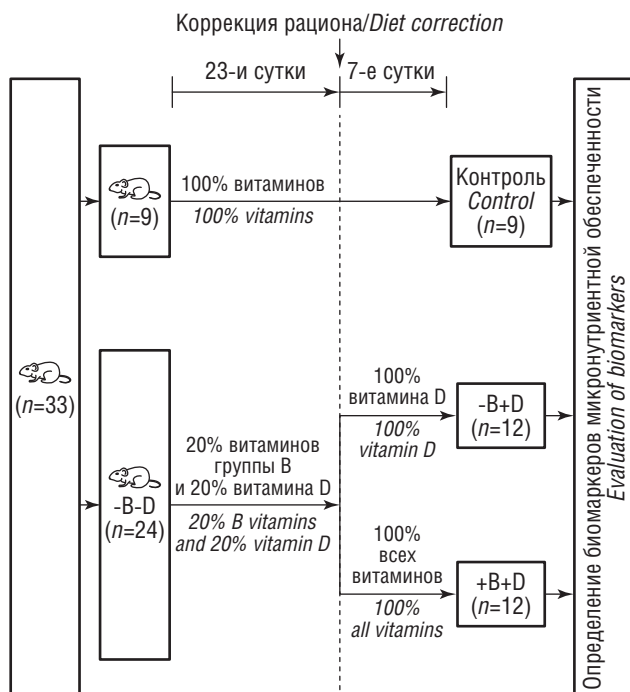


Схема эксперимента по исследованию полной (все недостающие витамины) и неполной (только витамин D) коррекции сочетанного дефицита витаминов D и группы B

The scheme of the experiment to study the complete (all missing vitamins) and incomplete (only vitamin D) correction of the combined deficiency of vitamins D and B group

высушенных печени и в целом мозге определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, витамины В₁ и В₂ в печени, мозге и моче, а также рибофлавин в плазме крови и 4-пиридоксильную кислоту в моче – флуориметрически [11]. Концентрацию 25(OH)D в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора «25-Hydroxy Vitamin D EIA» (Immunodiagnostic Systems Ltd., Великобритания). Содержание кальция, магния, железа, марганца, цинка и меди в лиофильно высушенных печени и головном мозге определяли атомно-абсорбционным методом на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Z 5300» [Hitachi High-Technologies Corporation (HHC), Япония]. Биохимические показатели плазмы крови и мочи определяли на биохимическом анализаторе (Konelab, Финляндия) по стандартным методикам.

Экспериментальные данные обрабатывали с помощью IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Для выявления статистической значимости различий непрерывных величин использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия между анализируемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общее состояние всех животных (внешний вид, качество шерстного покрова, поведение) при ежедневном осмотре было удовлетворительным.

К концу этапа создания недостаточности витамина D и витаминов группы B, который продолжался 23 дня, масса тела животных дефицитной группы (-B-D) составила 199 ± 2 г и была статистически значимо ($p=0,046$) на 5,2% меньше показателя контрольной группы, достигшего 210 ± 5 г, что стало косвенным доказательством развития у них дефицита микронутриентов, содержание которых в витаминной смеси корма было уменьшено в 5 раз по сравнению с рационом контрольной группы, получавшей все витамины.

К концу всего эксперимента в группе животных (-B+D), рацион которых на фоне продолжающегося дефицита витаминов группы B был скорректирован только по витамину D, масса тела крыс составила 244 ± 5 г, что статистически значимо ($p=0,015$) меньше на 9,6% по сравнению с показателем контрольной группы, составившем 270 ± 9 г. В группах крыс, рацион которых был восполнен по всем недостающим витаминам (+B+D), масса тела животных (252 ± 10 г) хотя и была на 6,7% меньше по сравнению с контролем, однако снижение показателя было незначимым ($p=0,193$).

Статистически значимые различия по абсолютной массе органов (печень и мозг) у животных контрольной и опытных групп не выявлены.

Содержание микронутриентов в плазме крови, печени, мозге и моче крыс представлено в табл. 1–4.

Ранее нами было показано, что глубокий дефицит всех витаминов, включая все 8 витаминов группы B и витамин D, у крыс приводит к снижению в плазме крови активности В₆-зависимых аланин- (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ) в 1,4 раза при одновременном повышении концентрации глюкозы на 32%, железа на 31%, мочевины на 58% [12]. Как следует из табл. 2, по сравнению с контролем, у животных группы (-B+D) с сохранившимся дефицитом витаминов группы B активность АСТ была снижена в 1,5 раза, АЛТ – в 2,3 раза, а активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), коферментом которой является никотинамидадениндинуклеотид, – на 15% (на уровне тенденции), что свидетельствовало о развитии у животных дефицита витаминов группы B. Концентрация железа в плазме крови в 2,7 раза превысила уровень у крыс контрольной группы, кальция – на 8%, глюкозы – на 15% ($p < 0,05$), мочевины – на 32% (на уровне тенденции). Полученные данные показывают, что при полигиповитаминозе существенный вклад в нарушение перечисленных параметров вносит дефицит именно витаминов группы B.

Повышенный по сравнению с контролем уровень в плазме крови креатинина на 8,7% ($p < 0,05$) и прямого билирубина на 24,2% ($p < 0,10$) у крыс группы (-B+D), по-видимому, может быть следствием гипергликемии. В то же время отсутствие одновременного повышения выведения глюкозы, креатинина и мочевины с мочой (см. табл. 4) может свидетельствовать об ухудшении функционирования почек.

Обращает на себя внимание сниженная на 11,7% концентрация в плазме крови витамин D-зависимого белка остеокальцина, используемого при диагностике остео-

Таблица 1. Биохимические показатели плазмы крови крыс после полной и неполной коррекции недостатка витаминов D и группы B ($M \pm m$)**Table 1.** Biochemical parameters of rat blood plasma after complete and incomplete correction of deficiency of vitamins D and B group ($M \pm m$)

Показатель/Indicator	Группа животных/Group of animals		
	1 (контроль/control)	2 (-B+D)	3 (+B+D)
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л/HDL cholesterol, mmol/l	1,45±0,11	1,50±0,07	1,32±0,07 ^{2**}
Холестерин, ммоль/л/Cholesterol, mmol/l	1,82±0,15	1,95±0,07	1,70±0,08 ^{2**}
Триглицериды, ммоль/л/Triglycerides, mmol/l	0,86±0,15	0,93±0,08	0,82±0,09
Глюкоза, ммоль/л/Glucose, mmol/l	8,0±0,4	9,2±0,3 ^{1*}	8,4±0,3 ^{2*}
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), МЕ/л/Aspartate aminotransferase (AST), IU/l	223±12	151±6 ^{1*}	197±6 ^{1**}
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л/Alanine aminotransferase (ALT), IU/l	56,9±2,4	26,3±1,7 ^{1*}	51,8±1,1 ^{1**}
АСТ/АЛТ / AST/ALT	4,0±0,3	5,6±0,3 ^{1*}	3,8±0,1 ^{2**}
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л/Lactate dehydrogenase, IU/l	1506±108	1281±94 ^{1**}	1486±88
Белок общий, г/л/Total protein, g/l	67,6±1,6	68,5±1,0	67,2±1,1
Альбумин, г/л/Albumin, g/l	33,3±0,6	34,4±0,5	33,0±0,5
Глобулины, г/л/Globulins, g/l	32,7±0,9	34,1±0,9	34,2±0,9
Билирубин общий, мкмоль/л/Total bilirubin, μmol/l	4,5±0,6	6,4±1,3	4,9±0,5
Билирубин прямой, мкмоль/л/Direct bilirubin, μmol/l	3,3±0,4	4,1±0,3 ^{1**}	3,9±0,5
Остеокальцин, нг/мл/Osteocalcin, ng/ml	1066±43	941±37 ^{1*}	1050±34 ^{2*}
Железо, мкмоль/л/Iron, μmol/l	21,6±3,9	58,7±7,8 ^{1*}	33,6±3,7 ^{2*}
Кальций, ммоль/л/Calcium, mmol/l	3,01±0,09	3,25±0,03 ^{1*}	2,76±0,13 ^{2*}
Магний, ммоль/л/Magnesium, mmol/l	1,03±0,02	1,01±0,02	1,01±0,02
Фосфор, ммоль/л/Phosphorus, mmol/l	3,19±0,08	3,04±0,07	2,97±0,09
Щелочная фосфатаза, МЕ/л/Alkaline phosphatase, IU/l	745±88	735±84	588±57
Креатинин, мкмоль/л/Creatinine, μmol/l	47,2±0,4	51,3±0,9 ^{1*}	48,3±0,7 ^{2**}
Мочевая кислота, мкмоль/л/Uric acid, μmol/l	47,9±4,9	47,1±2,9	44,0±3,6
Мочевина, ммоль/л/Urea, mmol/l	5,3±0,5	7,0±0,3 ^{1**}	6,1±0,3

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ¹ и ² – номер группы, относительно которой указаны отличия; * – статистически значимое отличие ($p \leq 0,05$); ** – тенденция к отличию ($p \leq 0,10$).

Note. The superscript in tabl. 2–4 reflects the number of the group relative to which the differences are indicated; * – statistically significant difference ($p \leq 0.05$); ** – the trend towards difference ($p \leq 0,10$).

пороза. Таким образом, добавление витамина D в корм животных с полигиповитаминозом без устранения дефицита витаминов группы B не позволило восстановить концентрацию остеокальцина до уровня у обеспеченных всеми витаминами животных.

Добавление в рацион дефицитных по витаминам D и группы B животных всех недостающих витаминов (+B+D) нормализовало большинство нарушенных показателей до уровня контрольной группы. Концентрация глюкозы, холестерина, кальция, железа, мочевины,

Таблица 2. Влияние полной и неполной коррекции сочетанного недостатка витаминов группы B и D в рационе крыс на биомаркеры витаминной обеспеченности в плазме крови ($M \pm m$)**Table 2.** Influence of complete and incomplete correction of combined deficiency of B group and D vitamins in the rats' diet on biomarkers of vitamin supply in blood plasma ($M \pm m$)

Показатель/Indicator	Группа животных/Group of animals		
	1 (контроль/control)	2 (-B+D)	3 (+B+D)
25(OH)D, нг/мл/25(OH)D, ng/ml	9,8±0,5	8,1±0,6 ^{1**}	8,8±0,4
Рибофлавин, нг/мл/Riboflavin, ng/ml	38,2±1,9	19,3±2,3 ^{1*}	41,4±4,4 ^{2*}
Ретинол, мкг/дл/Retinol, μg/dl	35,4±2,0	32,4±2,3	34,6±2,1
α-Токоферол, мг/дл/α-Tocopherol, mg/dl	1,15±0,14	1,24±0,07	1,00±0,08 ^{2**}
α-Токоферол/ТГ, мкМ/мМ/α-Tocopherol/TG, μM/mM	34,0±4,1	32,6±2,4	30,0±3,5
α-Токоферол/ХС, мкМ/мМ/α-Tocopherol/Chol, μM/mM	15,3±2,1	14,8±0,8	13,7±1,0
α-Токоферол/(ТГ + ХС), мкМ/мМ/α-Tocopherol/(TG + Chol), μM/mM	10,1±1,1	10,0±0,4	9,3±0,8

Примечание. ТГ – триглицериды; ХС – холестерин.

Note. TG – triglycerides; Chol – cholesterol.

Таблица 3. Влияние полной и неполной коррекции сочетанного недостатка в рационе крыс витаминов группы В и витамина D на содержание витаминов и минеральных веществ в печени и головном мозге крыс (мкг на 1 г сырой ткани) ($M\pm m$)

Table 3. Influence of complete and incomplete correction of the combined deficiency of B-vitamins and vitamin D in the diet on the content of vitamins and mineral substances in rat liver and brain (μg per 1 g of raw tissue) ($M\pm m$)

Показатель/Indicator	Группа животных/Group of animals		
	1 (контроль/control)	2 (-B+D)	3 (+B+D)
Печень/Liver			
Ретинола пальмитат, мкг РЭ/Retinol palmitate, $\mu\text{g RE}$	10,5 \pm 0,6	10,3 \pm 0,5	9,0 \pm 0,6
α -Токоферол/ α -Tocopherol	194 \pm 26	200 \pm 25	137 \pm 19 ^{1**} , 2 ^{**}
Витамин В ₁ /Vitamin B ₁	10,0 \pm 0,8	2,3 \pm 0,1 ^{1*}	9,9 \pm 0,6 ^{2*}
Витамин В ₂ /Vitamin B ₂	27,6 \pm 1,1	22,6 \pm 0,6 ^{1*}	28,6 \pm 0,5 ^{2*}
Кальций/Calcium	1200 \pm 50	1350 \pm 60	1330 \pm 50
Магний/Magnesium	187 \pm 8	185 \pm 7	200 \pm 3
Железо/Iron	48,4 \pm 4,4	69,7 \pm 7,8 ^{1**}	55,6 \pm 3,7
Марганец/Manganese	1,56 \pm 0,10	1,67 \pm 0,08	1,67 \pm 0,06
Цинк/Zinc	34,9 \pm 1,0	33,6 \pm 0,8	34,7 \pm 1,4
Медь/Copper	3,27 \pm 0,17	3,32 \pm 0,14	3,11 \pm 0,14
Головной мозг/Brain			
α -Токоферол/ α -Tocopherol	17,9 \pm 0,8	19,4 \pm 1,0	18,9 \pm 0,6
Витамин В ₁ /Vitamin B ₁	4,59 \pm 0,24	3,38 \pm 0,10 ^{1*}	4,88 \pm 0,29 ^{2*}
Витамин В ₂ /Vitamin B ₂	2,68 \pm 0,09	2,34 \pm 0,05 ^{1*}	2,44 \pm 0,08 ^{1*}
Кальций/Calcium	753 \pm 50	862 \pm 47 ^{1**}	750 \pm 34
Магний/Magnesium	142 \pm 7	143 \pm 2	136 \pm 4
Железо/Iron	22,5 \pm 1,9	22,5 \pm 1,2	19,6 \pm 1,2
Марганец/Manganese	1,00 \pm 0,20	1,50 \pm 0,14 ^{1**}	1,46 \pm 0,17 ^{1**}
Цинк/Zinc	11,6 \pm 0,3	11,7 \pm 0,3	11,2 \pm 0,2
Медь/Copper	1,31 \pm 0,30	1,42 \pm 0,29	1,44 \pm 0,19

остеокальцина восстановилась до величин у животных контрольной группы. Лишь активность АСТ и АЛТ заняла промежуточное положение между показателями двух групп: контрольной и дефицитной по витаминам группы В.

Сочетанный недостаток витаминов D и группы В в рационе животных не оказывал статистически значимого влияния на уровень ретинола в плазме крови крыс из всех групп (см. табл. 2). Восполнение в рационе крыс (+B+D) всех дефицитных витаминов позволило практи-

Таблица 4. Биомаркеры микронутриентного статуса в моче крыс, получавших рационы с сочетанным недостатком витамина D и витаминов группы В, с последующей его коррекцией ($M\pm m$)

Table 4. Urinary biomarkers of micronutrient status in rats fed diets with a combined deficiency of vitamin D and B-vitamins, followed by its correction ($M\pm m$)

Показатель/Indicator	Группа животных/Group of animals		
	1 (контроль/control)	2 (-B+D)	3 (+B+D)
Тиамин, мкг/Thiamine, μg	4,8 \pm 0,9	2,3 \pm 0,6 ^{1*}	6,6 \pm 1,4 ^{2*}
Рибофлавин, мкг/Riboflavin, μg	38,8 \pm 3,6	2,8 \pm 2,3 ^{1*}	37,3 \pm 3,1 ^{2*}
4-пиридоксидовая кислота, мкг/4-pyridoxic acid, μg	47,2 \pm 1,6	21,8 \pm 4,9 ^{1*}	39,9 \pm 3,3 ^{2*}
Глюкоза, мкмоль/Glucose, μmol	3,6 \pm 0,7	2,5 \pm 0,5	3,2 \pm 0,6
Кальций, мг/Calcium, mg	0,93 \pm 0,21	0,42 \pm 0,08 ^{1*}	0,68 \pm 0,13
Креатинин, мг/Creatinine, mg	4,4 \pm 0,3	4,2 \pm 0,2	4,2 \pm 0,2
Кальций/креатинин, мг/г / Calcium/creatinine, mg/g	0,20 \pm 0,04	0,10 \pm 0,02 ^{1*}	0,16 \pm 0,03 ^{2**}
Магний, мкмоль/Magnesium, μmol	67,4 \pm 11,1	48,5 \pm 3,9	45,9 \pm 5,4
Мочевая кислота, мкмоль/Uric acid, μmol	11,0 \pm 0,7	10,5 \pm 0,7	10,0 \pm 0,6
Мочевина, мкмоль/Urea, μmol	3,2 \pm 0,3	2,7 \pm 0,1	2,8 \pm 0,2
Фосфор, мкмоль/Phosphorus, μmol	0,36 \pm 0,04	0,44 \pm 0,03	0,41 \pm 0,05
Реабсорбция фосфата, %/Phosphate reabsorption, %	84,5 \pm 2,6	79,7 \pm 1,5 ^{1*}	82,2 \pm 1,7

чески полностью восстановить концентрацию 25(OH)D в плазме крови (отличие от контрольной группы отсутствует), а также практически все показатели обеспеченности витаминами группы В (за исключением содержания витамина В₂ в головном мозге, которое осталось сниженным на 9%). Сохраняющийся дефицит витаминов группы В у крыс из группы (-В+D) подтверждалось сниженным по сравнению с обеспеченными всеми витаминами животными (контроль) содержанием в печени витамина В₁ в 4,3 раза, в мозге – на 26,4%, витамина В₂ в печени – на 22%, в мозге – на 12,7% (см. табл. 3), а также рибофлавина в плазме крови в 2,1 раза (см. табл. 2). Добавление в корм витамина D на фоне сохраняющегося дефицита витаминов группы В (-В+D) сопровождалось заметной тенденцией к отставанию восстановления концентрации 25(OH)D до уровня у контрольных животных. Таким образом, дефицит витаминов группы В тормозит восстановление адекватной обеспеченности организма витамином D.

Сочетанный дефицит в рационе крыс витаминов D и группы В с последующим восполнением витаминной ценности корма до нормы (+В+D) не оказывал статистически значимого влияния на уровень α -токоферола в мозге и плазме крови. Вместе с тем содержание этого витамина в печени крыс группы (+В+D) (см. табл. 3) было ниже ($p < 0,10$) по сравнению с показателями животных, как обеспеченных всеми витаминами в течение всего эксперимента (контроль), так и дефицитных по витаминам группы В (-В+D), что, по-видимому, отражало более низкое содержание холестерина в тканях. Это подтверждается тем, что при соотношении концентрации в плазме крови витамина Е с холестерином различия исчезали (см. табл. 2).

Как видно из данных табл. 3, содержание всех элементов, за исключением марганца, в печени и головном мозге животных после полного восполнения недостатка витаминов в рационе (+В+D) не отличалось от показателей контрольной группы. Однако после коррекции рациона только по витамину D с сохранением дефицита витаминов группы В в печени крыс (-В+D) уровень железа был выше на 44,0% ($p < 0,10$) относительно показателя в контроле. В мозге в 1,5 раза было повышено содержание марганца и на 14,5% кальция ($p < 0,10$). Хотя различия не достигли уровня статистической значимости, однако они указывают на тенденцию к перераспределению минеральных элементов по органам, что может негативно влиять на физиологические процессы в мозге.

Как следует из данных табл. 4, после восполнения дефицита витамина D, но при сохранившемся дефиците

витаминов группы В экскреция метаболитов витаминов В₁, В₆, а также кальция как в абсолютных величинах, так и в расчете на креатинин была статистически значимо снижена примерно в 2 раза, выведение рибофлавина – в 13,9 раза. Реабсорбция фосфата также была меньше показателя контрольной группы ($p \leq 0,05$). Добавление в течение 7 сут недостающих в рационе витаминов D группы В до адекватного уровня восстановило эти показатели практически в полной мере.

Заключение

Таким образом, у растущих крыс на экспериментальной модели сочетанной недостаточности витаминов D и группы В, отражающей реальную обеспеченность этими витаминами населения нашей страны, было проведено сравнение эффективности коррекции дефицита витамина D путем восполнения его содержания в рационе до адекватного уровня без устранения недостатка витаминов группы В в рационе и в сочетании с витаминами группы В. Показано, что при алиментарном недостатке витаминов группы В у крыс полностью устранить дефицит витамина D не удастся, о чем свидетельствует сниженный уровень в плазме крови гидроксированной формы витамина D и маркера остеопороза – остеокальцина, при этом, соответственно, сохраняются и ассоциированные с дефицитом этих витаминов нарушения обмена веществ (повышенный уровень в плазме крови глюкозы, холестерина, мочевины, железа и др.).

Данное исследование показывает, что адекватная обеспеченность витаминами D и группы В является синергетическим фактором в поддержании уровня глюкозы, холестерина в плазме крови и других диагностически значимых показателей. Так, дефицит нескольких витаминов группы В у мышей (В₁, В₂, В₆), как и витамина D (в клинических исследованиях), приводил к повышению в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-1 β , -6) и различным метаболическим нарушениям [13–16]. Одновременно полученные результаты указывают на недостаточную эффективность практикуемого врачами назначения холекальциферола в целях коррекции витамина D, даже в повышенных дозах, при наличии у взрослого и детского населения недостатка не только витамина D, а множественной недостаточности других микронутриентов (витаминов и/или минеральных веществ). Тем самым доказаны преимущества сочетанного применения витаминов D и группы В.

Сведения об авторах

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

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

E-mail: vr.oksana@yandex.ru

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

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

E-mail: volubis85@mail.ru

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

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

E-mail: kodentsova@ion.ru

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

Бекетова Нина Алексеевна (Nina A. Beketova) – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: beketova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2810-2351>

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

E-mail: kosheleva@ion.ru

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

Сокольников Андрей Арнольдович (Andrey A. Sokolnikov) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии

E-mail: sa221260@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1808-652X>

Шевякова Людмила Владимировна (Lyudmila V. Shevyakova) – старший научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: 89035447986@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7447-8520>

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

E-mail: zorin@ion.ru

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

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

E-mail: zhilinskayanataliya@gmail.com

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

Литература

1. Желтикова Т.М., Денисов Д.Г., Мокроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России // Русский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 51–56.
2. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Юнацкая Т.А., Сохошко И.А. Оценка витаминной обеспеченности населения крупного административно-хозяйственного центра Западной Сибири // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 3. С. 277–280. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280>
3. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурина А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 2. С. 47–62. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
4. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2011. Т. 90, № 6. С. 113–119.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Влияние дефицита витаминов на обеспеченность организма витамином D // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018. Т. 21, № 7. С. 42–46. DOI: <http://doi.org/10.29296/25877313-2018-07-07>
6. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21, № 4. С. 32–37. DOI: <http://doi.org/10.17116/profmed201821432>
7. Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults // Nutr. Rev. 2016. Vol. 74, N 5. P. 281–300. DOI: <http://doi.org/10.1093/nutrit/nuv107>
8. Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Рисник Д.В. Витамины группы В в профилактике заболеваний // Вопросы диетологии. 2020. Т. 10, № 2. С. 23–34. DOI: <http://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-2-23-34>
9. Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review // Nutrients. 2016. Vol. 8, N 2. P. 68. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu8020068>
10. Moretti R., Peinkhofer C. B Vitamins and fatty acids: what do they share with small vessel disease-related dementia? // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, N 22. P. 5797. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms20225797>
11. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г., Кошелева О.В. Экспериментальная модель алиментарного полигиповитаминоза разной степени глубины у крыс // Вопросы питания. 2012. Т. 81, № 2. С. 51–56.
12. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сото С.Х., Карагодина З.В., Шаранова Н.Э., Батурина В.А. Биохимические показатели плазмы крови и некоторые параметры антиоксидантного статуса крыс при полигиповитаминозах разной степени // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 10. С. 439–442.
13. Апрятин С.А., Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., Ригер Н.А., Евстратова В.С., Трусов Н.В. и др. Влияние В-витаминного

- дефицита на биохимические, иммунологические показатели и микроэлементный статус крыс и мышей различных линий // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 4. С. 14–24. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10037>
14. Mouli V.P, Ananthkrishnan A.N. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 39, N 2. P. 125–136. DOI: <http://doi.org/10.1111/apt.12553>
15. Егшатын Л.В. Неклассические эффекты витамина D // *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т. 15, № 1. С. 12–15. DOI: <http://doi.org/10.14341/omet2018112-18>
16. Dhas Y., Banerjee J., Damle G., Mishra N. Serum 25(OH)D concentration and its association with inflammation and oxidative stress in the middle-aged Indian healthy and diabetic subjects // *Steroids.* 2020. Vol. 154. Article ID 108532. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108532>

References

- Zheltikova T.M., Denisov D.G., Mokronosova M.A. Gender and age-related characteristics of vitamin D (25(OH)D) in Russia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2019; (12): 51–6. (in Russian)
- Vil'ms E.A., Turchaninov D.V., Yunatskaya T.A., Sokhoshko I.A. Assessment of vitamin provision of the population of the large administrative and economic center of the Western Siberia. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2017; 96 (3): 277–80. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280> (in Russian)
- 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. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067> (in Russian)
- Spirichev V.B. On the biological effects of vitamin D. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2011; 90 (6): 113–9. (in Russian)
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The influence of the vitamin deficiency on the sufficiency of the organism with vitamin D. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii [Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry]*. 2018; 21 (7): 42–6. DOI: <http://doi.org/10.29296/25877313-2018-07-07> (in Russian)
- Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine]*. 2018; 21 (4): 32–7. DOI: <http://doi.org/10.17116/profmed201821432> (in Russian)
- Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr Rev.* 2016; 74 (5): 281–300. DOI: <http://doi.org/10.1093/nutrit/nuv107>
- Kodentsova V.M., Leonenko S.N., Risnik D.V. B-complex vitamins in prevention of diseases. *Voprosy dietologii [Problems of Dietology]*. 2020; 10 (2): 23–34. DOI: <http://doi.org/10.20953/2224-5448-2020-2-23-34> (in Russian)
- Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients.* 2016; 8 (2): 68. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu8020068>
- Moretti R., Peinkhofer C. B Vitamins and fatty acids: what do they share with small vessel disease-related dementia? *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (22): 5797. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms20225797>
- Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V. The experimental model of alimentary polyhypovitaminosis of different degree in rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; 81 (2): 51–6. (in Russian)
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Soto S.Kh., Karagodina Z.V., Sharanova N.E., Baturina V.A. Biochemistry of blood plasma and some parameters of antioxidant status in rats with polyhypovitaminosis of varying severity. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2012; 154 (10): 439–42. (in Russian)
- Apryatin S.A., Beketova N.A., Vrzhesinskaya O.A., Riger N.A., Evstratova V.S., Trusov N.V., et al. Effect of B-vitamin deficiency on biochemical, immunologic markers and trace element status of rats and mice of various lines. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (4): 14–24. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10037> (in Russian)
- Mouli V.P, Ananthkrishnan A.N. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39 (2): 125–36. DOI: <http://doi.org/10.1111/apt.12553>
- Egshatyan L.V. Non-classical effects of vitamin D. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2018; 15 (1): 12–5. DOI: <http://doi.org/10.14341/omet2018112-18> (in Russian)
- Dhas Y., Banerjee J., Damle G., Mishra N. Serum 25(OH)D concentration and its association with inflammation and oxidative stress in the middle-aged Indian healthy and diabetic subjects. *Steroids.* 2020; 154: 108532. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108532>

Для корреспонденции

Воробьева Валентина Матвеевна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-89
E-mail: vorobiova_vm@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8110-9742>

Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В., Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Исаков В.А.

Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом

Specialized products for dietary correction of the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis

Vorobyeva V.M., Vorobyeva I.S., Morozov S.V., Sasunova A.N., Kochetkova A.A., Isakov V.A.

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

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

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – распространенное заболевание, тесно ассоциированное с рядом метаболических нарушений. Модификация рациона и физической активности является основным методом лечения при НАСГ. Важное значение имеет диетотерапия с включением специализированных пищевых продуктов (СПП) с модифицированным углеводным и жировым составом, сбалансированных по содержанию микронутриентов, а также содержащих ингредиенты с доказанным физиологическим эффектом при данном заболевании и биологически активные вещества, обладающие антиоксидантными, гепатопротекторными, гиполипидемическими свойствами.

Цель исследования – разработка рецептур и технологии СПП для оптимизации рациона, обогащения его отдельными нутриентами и биологически активными веществами, обладающими доказанным физиологическим действием при стеатогепатите.

Материал и методы. При разработке рецептур СПП использовали пищевые ингредиенты, содержащие соевый и молочные белки, растворимые пищевые волокна, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, минеральные

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 0529-2019-0055).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В., Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Исаков В.А. Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 100–109. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109>

Статья поступила в редакцию 31.08.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. Research work on the preparation of the manuscript was carried out at the expense of subsidies for a state task within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies of Sciences for 2013-2020 (topic No. 0529-2019-0055).

Conflict of interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Vorobyeva V.M., Vorobyeva I.S., Morozov S.V., Sasunova A.N., Kochetkova A.A., Isakov V.A. Specialized products for dietary correction of the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 100–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109> (in Russian)

Received 31.08.2020. **Accepted** 11.03.2021.

вещества, соевый лецитин, L-карнитин, коэнзим Q₁₀, α-липовую кислоту, бетаин, вкусовые и ароматические добавки. Массовую долю влаги в СПП определяли термогравиметрическим методом на анализаторе влажности, активность воды – методом измерения точки росы. Пищевую и энергетическую ценность СПП рассчитывали, используя данные таблиц химического состава и информацию изготовителей пищевых ингредиентов.

Результаты. С учетом требований к диетотерапии научно обоснован ингредиентный состав и разработаны рецептуры двух СПП со сбалансированным аминокислотным составом за счет использования сочетания сыровоточных белков молока, казеина и изолята соевого белка. Жировой компонент включает микрокапсулированное рапсовое масло – источник моно- и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с добавлением ПНЖК семейства ω-3. Углеводный состав модифицирован путем исключения моно- и дисахаридов, традиционно используемых в сладких напитках, внесения мальтодекстрина в сочетании с сахарозаменителями (полиолами) и натуральными подсластителями. В качестве растворимых пищевых волокон использовали полидекстрозу, цитрусовый пектин, инулин, гидролизованную гуаровую камедь. В состав СПП включены эссенциальные микронутриенты (витамины, минеральные вещества) и биологически активные вещества, обладающие доказанным физиологическим действием: коэнзим Q₁₀, α-липовая кислота, L-карнитин, бетаин гидрохлорид, фосфолипиды. Разработана техническая документация и выработана опытная партия СПП-1, предназначенная для включения в комплексное лечение пациентов со стеатогепатитом.

Заключение. Разработаны рецептуры и технология СПП (СПП-1 и СПП-2) диетического лечебного питания с заданным химическим составом, предназначенных для оптимизации диетотерапии пациентов с НАСГ. СПП являются источниками белка животного и растительного происхождения, растворимых пищевых волокон, моно- и ПНЖК, в том числе семейства ω-3, витаминов, макро- и микроэлементов, включают ингредиенты и биологически активные вещества, обладающие антиоксидантным, гепатопротекторным, гиполипидемическим действием. Разработана и утверждена техническая документация, в соответствии с которой выработана опытная партия СПП-1 для оценки его эффективности в составе комплексной терапии больных НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, специализированный пищевой продукт, пищевые ингредиенты, диетотерапия

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a widespread disorder associated with a number of metabolic disorders. Lifestyle modification, including diet and physical activity are currently a first-line treatment for the disease. However, there is lack of specialized products (SP) with modified carbohydrate and fat composition, containing biologically active ingredients with proven physiological effects on the liver for this disorder.

The aim of the paper is to summarize present knowledge on the biologically active ingredients with proven hepatoprotective effect and to describe the process of the development of two specialized products for clinical use in patients with NASH.

Material and methods. Food ingredients containing soy and milk proteins, soluble dietary fiber, mono- and polyunsaturated fatty acids, vitamins, minerals, soy lecithin, L-carnitine, coenzyme Q₁₀, α-lipoic acid, betaine, flavoring and aromatic additives were used in the development of SP formulations. The mass fraction of moisture in the SP was determined by the thermo-gravimetric method on a humidity analyzer, and the water activity was determined by measuring the dew point. The nutritional and energy value of the SP was calculated using data from chemical composition tables and information from manufacturers of food ingredients.

Results and discussion. Taking into account the requirements for dietary therapy, the ingredient composition was scientifically justified and the formulations of two SP with a balanced amino acid composition were developed by using a combination of milk whey proteins, casein and soy protein isolate. The fat component included microencapsulated rapeseed oil, that is a source of mono- and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) with the addition of ω-3 PUFAs. The carbohydrate composition was modified by eliminating mono- and disaccharides, traditionally used in sweet drinks, and adding maltodextrin in combination with sweeteners (polyols and natural sweeteners). Polydextrose, citrus pectin, inulin, and hydrolyzed guar gum are used as soluble dietary fibers. The SP included essential micronutrients (vitamins, mineral substances) and bioactive substances that have a proven physiological effect (coenzyme Q₁₀, α-lipoic acid, L-carnitine, betaine hydrochloride, phospholipids). Technical documentation was developed and a pilot batch of SP-1 was developed for inclusion in the complex treatment of patients with NASH.

Conclusion. The formulations and technology of SP (SP-1, SP-2) for therapeutic nutrition with a given chemical composition, designed to optimize the diet therapy of patients with NASH, have been developed. SP are sources of animal and vegetable proteins, soluble dietary fiber, mono- and polyunsaturated fatty acids, including ω-3 family, vitamins, minerals and trace elements, as well as bioactive substances with antioxidant, hepatoprotective and hypolipidemic effect. The technical documentation was developed and approved, according to which a pilot batch of SP-1 was produced to assess its effectiveness as a part of complex therapy of patients with NASH.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, specialized product, food ingredients, diet therapy

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в мире. Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что в индустриально развитых странах распространенность НАЖБП в общей популяции взрослого населения составляет 20–30%. По данным исследований, проведенных в 2014 г., в России НАЖБП была диагностирована у 37,3% населения [1]. Средний возраст больных НАЖБП

составляет 45–50 лет, с возрастом распространенность этого заболевания увеличивается [2]. Доказанным фактором риска развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы, НАЖБП, некоторых видов онкологических заболеваний является ожирение [3]. У пациентов с ожирением НАЖБП встречается в 40–90%, а при индексе массы тела >30 кг/м² – более чем в 90% случаев [4]. Заболевание имеет несколько морфологических форм

(стадий): печеночный стеатоз, стеатогепатит, стеатогепатит с фиброзом, цирроз печени (ЦП). Более тяжелой формой НАЖБП, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови, морфологические изменения в биоптате печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите, жировая дистрофия печени, является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [4].

НАСГ составляет 20% всех случаев НАЖБП. Ранее считали, что НАСГ протекает доброкачественно и редко прогрессирует до декомпенсированного ЦП, в настоящее время показано, что ЦП может развиваться в 40% случаев НАСГ, и прогрессирование НАСГ до ЦП определяется выраженностью воспалительных изменений в гепатоцитах [5]. Доказано наличие прямой корреляции между избыточной массой тела и риском развития НАСГ: стеатогепатит при повышенном индексе массы тела диагностируется в 19% случаев и лишь в 2,7% – при индексе, соответствующем нормальной массе тела [5, 6]. При сочетании сахарного диабета и ожирения НАСГ диагностируется значительно чаще – у 90% пациентов [6].

Распространенность НАСГ у детей с ожирением составляет 37%; наиболее часто у них выявляются дислипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия. В 52% случаев НАСГ сопровождается метаболическим синдромом [7]. Истинные данные о распространенности НАСГ немногочисленны, что обусловлено его мало- и бессимптомным течением. Пациенты редко предъявляют жалобы, или они неспецифичны, даже на далеко зашедшей стадии болезни [5]. Целью лечения НАСГ являются угнетение прогрессирования заболевания и предупреждение ЦП. Лечение ограничивается воздействием на ассоциированные патологические процессы – ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемию, а также предупреждением гепатотоксических влияний [8]. Согласно современным рекомендациям, базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП вне зависимости от клинической формы заболевания являются диетотерапия и коррекция образа жизни [9]. Рекомендуются целенаправленное снижение массы тела на 7–10% за счет соблюдения гипокалорийной диеты в течение длительного времени в сочетании с физической активностью умеренной интенсивности [10]. Перспективным является применение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, в том числе включение в персонализированные диеты специализированных пищевых продуктов (СПП), модифицированных по химическому составу и энергетической ценности, содержащих ингредиенты – источники эссенциальных макро- и микронутриентов, минорных биологически активных веществ, обладающих доказанным физиологическим действием при данном заболевании. Ограниченный рынок отечественных диетических пищевых продуктов, предназначенных для профилактики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе НАСГ, обуславливает актуальность и перспективность исследований, направленных на

создание новых пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям безопасности и клинической эффективности.

В связи с этим **целью** исследования стало создание двух СПП, отличительными признаками которых является наличие в составе функциональных пищевых ингредиентов и биологически активных веществ различной природы, отвечающих современным требованиям безопасности и обладающих гиполипидемическим и гипогликемическим действием.

Материал и методы

При разработке рецептуры СПП для больных НАСГ использовали:

- концентрат белка молочной сыворотки с массовой долей белка 80%;
- молочный белок (казеин в мицеллярной форме) с массовой долей белка 80%;
- соевый белковый продукт с массовой долей белка 29%;
- микрокапсулированное рапсовое масло с массовой долей жира 70%, с содержанием около 60% олеиновой, 20% линолевой, 10% α -линоленовой кислоты;
- полидекстрозу с массовой долей основного вещества 90%;
- мальтодекстрин с декстрозным эквивалентом (ДЭ) 18,9%;
- йота-каррагинан с вязкостью 1,5% водного раствора при 75 °С более 5 сП;
- пектин цитрусовый амидированный низкоэтерифицированный;
- гидролизованную гуаровую камедь (галактоманнан) с массовой долей пищевых волокон не менее 85%;
- инулин с массовой долей основного вещества 90%;
- эритрит кристаллический с массовой долей основного вещества 99,5%;
- докозагексаеновую кислоту с содержанием основного вещества 17–21,5%;
- витаминный премикс, включающий 13 витаминов, в том числе жирорастворимые (А, D₃, Е, К₁) и водорастворимые (С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолиевую кислоту, пантотенат кальция, биотин);
- минеральный премикс, содержащий соли – источники микроэлементов (цинка, хрома, меди, йода, железа, марганца, молибдена, селена);
- лецитин соевый (Е322) с массовой долей фосфолипидов 60%;
- L-карнитин с массовой долей основного вещества 99%;
- коэнзим Q₁₀ с массовой долей основного вещества 10%;
- α -липовую кислоту с содержанием основного вещества не менее 99%;
- бетаин гидрохлорид с содержанием основного вещества не менее 98%;
- лактат магния с содержанием магния 10%;

- карбонат кальция с содержанием кальция 40%;
- цитрат калия с содержанием калия 36%;
- ароматизаторы пищевые натуральные «Малина», «Йогурт-ваниль», «Яблоко»;
- ванилин кристаллический;
- смесь подсластителей [эритритол (E968), экстракт стевии (E960)];
- пищевая добавка-краситель (E162) – концентрат свекольного сока с массовой долей влаги 5,0%.

Используемые в работе ингредиенты соответствовали требованиям безопасности, установленным нормативными документами Таможенного союза.

Массовую долю влаги в СПП определяли термогравиметрическим методом на анализаторе влажности MJ33 (Mettler Toledo, Швейцария), активность воды – по ГОСТу ISO 21807-2015 «Микробиология пищевой продукции и кормов. Определение активности воды» методом измерения точки росы на анализаторе «AquaLab 4TE» (Decagon Devices, США).

Пищевую и энергетическую ценность СПП рассчитывали, используя данные, представленные в таблицах химического состава [11], и информацию изготовителей пищевых ингредиентов. С учетом рекомендуемых уровней суточного потребления пищевых, биологически активных веществ и энергии, установленных ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» и Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), рассчитана степень удовлетворения суточной потребности взрослого человека в пищевых веществах и энергии при употреблении одной порции СПП.

Органолептические свойства разработанных СПП, обосновавшие возможность их включения в диетический рацион пациентов с НАСГ, оценивали по следующим показателям: внешний вид, вкус, запах, консистенция. Для количественной оценки отдельных сенсорных показателей использовали 5-балльную шкалу.

Результаты и обсуждение

Важным компонентом комплексного лечения пациентов с НАЖБП является правильное питание, обеспечивающее коррекцию нарушений пищевого статуса. Оптимизация рациона пациентов с НАЖБП подразумевает снижение его энергетической ценности, исключение моно- и дисахаридов, употребление продуктов с низким гликемическим индексом, снижение потребления насыщенных жирных кислот, обогащение полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) семейства ω -3, пищевыми волокнами, витаминами, макро- и микроэлементами.

По мнению ряда авторов, модификация жирового состава рациона больных НАЖБП может быть осуществлена за счет снижения общего количества жиров до 26% от суточной энергетической ценности рациона, уменьшения содержания насыщенных жиров

и увеличения квоты растительных жиров – источников моно- и ПНЖК [12]. В литературе представлены данные, подтверждающие, что мононенасыщенные жирные кислоты снижают уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности и активность свободнорадикального окисления в организме, а также предотвращают развитие инсулинорезистентности [13–15]. Важная роль ω -3 ПНЖК в коррекции нарушений липидного обмена, их благоприятный эффект на липидный профиль крови и снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний подтверждены многочисленными исследованиями последних лет [16, 17]. Однако некоторые авторы считают необходимым проводить дальнейшие исследования по оценке эффективности ω -3 ПНЖК у пациентов с НАЖБП [18].

Эссенциальные фосфолипиды, применяемые в лечении НАСГ, являются основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков [5]. Опыт применения эссенциальных фосфолипидов показал их мембраностабилизирующее, антиоксидантное, детоксицирующее, антифибротическое действие при данном заболевании [4]. Некоторые авторы считают перспективным применение фосфолипидов в сочетании с ω -3 ПНЖК [19]. Однако другие исследователи указывают на то, что эссенциальные фосфолипиды являются нестойкой субстанцией и могут подвергаться процессу окисления, увеличивая количество перекисных соединений, усиливающих окислительный стресс. Эффективным решением данной проблемы А.Н. Казюлин считает использование фосфолипидов в комплексе с L-карнитином и витамином Е в определенных соотношениях [20]. Эти биологически активные вещества действуют синергично, оказывая мембранопротекторное, липотропное, гиполлипидемическое действие.

Количество моно- и дисахаридов в составе СПП должно быть минимальным, рекомендуется использовать высокомолекулярные углеводы, которые медленно перевариваются и медленно всасываются, поэтому не приводят к резкому повышению уровня глюкозы в крови.

В составе СПП лечебного питания традиционно используются легкоусвояемые молочные белки, имеющие высокий скор незаменимых аминокислот, и соевый белок в виде изолятов или гидролизатов, содержащий изофлавоны, способствующие коррекции нарушений липидного обмена и оказывающие антиатерогенное действие.

Кроме белков в составе пищевых продуктов, предназначенных для включения в диетотерапию с целью нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта и печени, могут использоваться аминокислоты с разветвленной боковой цепью (L-валин, L-лейцин и L-изолейцин) в определенном соотношении, а также аминокислота L-аргинин, которые влияют на анаболизм, при этом стимулируется белковый синтез в пораженной печени [21].

Недостаточное количество пищевых волокон (ПВ) в рационе пациентов с НАЖБП оказывает негативное влияние на течение заболевания. Среди доказанных физиологических эффектов, проявляемых преимущественно растворимыми ПВ (альгинаты, пектин, инулин, β -глюканы, гуммиарабик, некоторые виды гелицеллюлоз, модифицированные целлюлозы), наиболее выражены нормализация моторно-эвакуаторной функции толстой кишки, пребиотическое действие, влияние на состояние липидного обмена, связанного с проявлением гипохолестеринемического эффекта, и в определенной степени углеводного обмена, заключающегося в снижении уровня постпрандиальной гликемии [22, 23].

Лечебное питание при НАСГ должно удовлетворять потребность больного в витаминах, макро- и микроэлементах, которые являются незаменимыми факторами питания, выполняющими в организме важные физиологические функции. Некоторые витамины, такие как С, Е, А (включая провитамин А – β -каротин), и микроэлементы (селен, цинк, медь) проявляют антиоксидантные свойства. В качестве биологически активных веществ, снижающих интенсивность свободнорадикальных процессов, благоприятно влияющих на углеводный, жировой и белковый обмен, способствующих нормализации уровня холестерина и улучшению функции печени, в состав СПП целесообразно включать α -липоевую кислоту, коэнзим Q_{10} , L-карнитин.

Рандомизированное клиническое исследование с применением α -липоевой кислоты в сочетании с витамином Е при НАСГ продемонстрировало снижение активности трансаминаз, уровня липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [4]. Авторы публикации [24] утверждают, что ежедневный прием в течение 10 нед не менее 600 мг α -липоевой кислоты пациентами с высоким индексом массы тела приводит к его снижению при отсутствии ограничения калорийности рациона.

Витаминоподобное вещество коэнзим Q_{10} (убихинон) присутствует во всех живых клетках животных, растений, грибов и микроорганизмов, содержится в молоке, мясе, яйцах, рыбе, сое. Важнейшие функции убихинона – коферментная и антиоксидантная. В организме коэнзим Q_{10} синтезируется из аминокислоты тирозина с участием витаминов B_2 , РР, B_6 , B_{12} , С, фолиевой и пантотеновой кислот, ряда микроэлементов. В отличие от некоторых других антиоксидантов, которые сами при выполнении своих функций необратимо окисляются, коэнзим Q_{10} способен регенерировать под действием ферментных систем организма. С возрастом биосинтез Q_{10} снижается, а его расход возрастает при физических, эмоциональных нагрузках и окислительном стрессе при некоторых заболеваниях [25].

В последние годы активно изучается роль L-карнитина в организме и возможность его терапевтического применения при различных заболеваниях, в том числе при НАСГ. В литературе описаны многочисленные биологические функции L-карнитина, в проведенных исследованиях продемонстрированы его кардио-, нейро-

нефро- и гепатопротективные эффекты, отмечено благоприятное влияние на углеводный, жировой и белковый обмен, что позволяет рассматривать его в качестве универсального регулятора метаболических процессов [20, 26]. Отмечено, что низкое содержание L-карнитина в сыворотке крови пациентов с НАСГ приводит к развитию окислительного стресса, характеризующегося повышением уровня свободнорадикального окисления, оцениваемого по содержанию оксида азота и малонового диальдегида [27].

К значимым физиологическим действиям бетаинов относятся гепатопротекторное и липотропное, обуславливающие снижение уровней холестерина, триглицеридов, предотвращение накопления жира в печени и ее детоксикацию. Бетаины – продукты полного метилирования аминокислот, получившие название от латинского наименования свеклы сахарной (*Beta vulgaris L.*), в которой содержится простейший представитель этого ряда – перметилированный глицин. Бетаины содержатся в зерновых продуктах, рыбе, мясе, молоке, спарже, картофеле, сладком перце, шпинате. Для пищевых целей бетаины производятся из мелассы – отходов свеклосахарного производства, а также путем химического синтеза. Однако свекловичные отходы являются сезонным видом сырья и характеризуются низким содержанием бетаинов (0,21%) [28]. Роль бетаина в лечении НАСГ в последние годы изучалась в нескольких зарубежных клинических исследованиях, однако некорректный дизайн и недостаточная продолжительность исследований не позволили установить оптимальную дозу бетаина для лечения жировой болезни печени [29].

Обогащение рациона витаминами-антиоксидантами (С, Е, β -каротином), микроэлементами (селеном, цинком), а также биологически активными веществами антиоксидантной направленности снижает интенсивность свободнорадикальных процессов и способствует повышению антиокислительного потенциала диеты при ряде заболеваний, в том числе при НАСГ. В некоторых исследованиях было показано, что прием α -токоферола (витамина Е), сочетания лецитина, витамина С и низких доз витамина Е, β -каротина, селена, витаминов группы В несколько улучшает показатели функции печени [5].

Анализ литературы свидетельствует о том, что для лечения и профилактики НАЖБП, в том числе НАСГ, используют фармакологические композиции, биологически активные добавки к пище, а также отдельные биологически активные вещества, которые в клинических и экспериментальных исследованиях демонстрировали свою эффективность в уменьшении выраженности стеатоза печени у пациентов с НАСГ, оказывали долгосрочное действие в плане уменьшения воспалительных изменений в ткани печени и способствовали уменьшению скорости прогрессирования фиброза. Основываясь на данных литературы, были разработаны медико-биологические требования к составу СПП для комплексной терапии больных с НАЖБП: в одной порции (30 г) СПП должно содержаться белков – 6–10 г, жиров – 1,5–6 г,

углеводов – 9–14 г, растворимых ПВ – 2–5 г, энергетическая ценность – 75–140 ккал. Содержание витаминов, минеральных веществ и микроэлементов должно соответствовать физиологической потребности в них для лиц среднего и пожилого возраста.

В рецептуре СПП рекомендуется использовать в качестве белкового компонента концентрат сывороточных белков молока, изолят соевого белка или их смеси, мальтодекстрин – в качестве источника энергии, моно- и ПНЖК, растворимые ПВ, биологически активные вещества-антиоксиданты (коэнзим Q₁₀, α-липовую кислоту, L-карнитин), обладающие гепатопротекторным действием (фосфолипиды, бетаин), возможно использование сахарозаменителей и подсластителей в количествах, не превышающих действующие нормативы. Состав пищевой матрицы должен гарантировать стабильность свойств и сохранность лабильных ингредиентов в течение срока годности продукта, обеспечивать удобство и легкость его приготовления, возможность коррекции рациона больного, варьируя количество продукта. Этим требованиям в полной мере отвечают инстантные напитки, которые могут быть включены в рацион пациентов с НАЖБП.

С учетом медико-биологических требований к ингредиентному и химическому составу СПП осуществлен выбор ингредиентов, основанный на изучении их химического состава, структуры и свойств, позволяющих с позиции доказательной медицины корректировать нарушения липидного и углеводного обмена, антиоксидантного статуса у пациентов с НАСГ. В качестве базового матрикса выбраны белковые или углеводные (поли-, олигосахариды) компоненты, формирующие структурно-реологические и органолептические свойства готового продукта.

Модификацию жирового состава рациона при разработке СПП осуществляли, используя микрокапсулированное рапсовое масло, являющееся источником моно- и полиненасыщенных кислот с добавлением докозагексаеновой кислоты, относящейся к семейству ω-3 ПНЖК. Рапсовое масло содержит около 60% олеиновой, 20% линолевой, 10% α-линоленовой кислоты. Ингредиент, содержащий от 17 до 21,5% докозагексаеновой кислоты, выделенной из микроводорослей, представляет собой порошок с легким рыбным запахом.

Белковый компонент, включающий сочетание сывороточных белков молока и изолята соевого белка (СПП-1), сывороточных белков молока и мицеллярного казеина (СПП-2), оптимально сбалансирован по содержанию незаменимых аминокислот. Концентрат сывороточного белка молока и мицеллярный казеин содержат 80–85% белка, производятся с применением современных мембранных технологий, которые не оказывают денатурирующего воздействия на белки и позволяют изготовить продукт повышенной биологической ценности.

Используемый белковый соевый продукт по химическому составу имитирует сухое цельное молоко, содержит 29% белка в виде изолята соевого белка, 25%

жира, 35% углеводов, витамины А, D, группы В, макро- и микроэлементы, хорошо растворяется в воде, имеет консистенцию, вкус и аромат, свойственные восстановленному цельному молоку, при этом не содержит лактозу.

Для модификации углеводного состава использованы мальтодекстрин с декстрозным эквивалентом 18,9%, сахарозаменитель – многоатомный спирт эритрит. Мальтодекстрин, являясь полимером глюкозы, в зависимости от степени гидролиза содержит в различных соотношениях глюкозу, олиго- и полисахариды, имеет слабый сладковатый вкус, коэффициент сладости (Ксл.) относительно сахарозы от 0 до 0,3, хорошо растворяется в воде, при этом растворы имеют низкую осмоляльность. Мальтодекстрин имеет высокий гликемический индекс (около 96), однако благодаря его медленному всасыванию в кишечнике не происходит резкого повышения содержания глюкозы в крови, которое отмечается при потреблении моно- и дисахаридов. Эритрит в организме практически не усваивается, имеет очень низкую калорийность (от 0 до 0,2 ккал/г), Ксл.= 0,7. Для усиления сладкого вкуса использована смесь подсластителей, состоящая из эритрита и экстракта стевии, сладость которой в 5 раз выше, чем сахарозы.

Влияние на состояние липидного и в определенной степени углеводного обмена усиливается включением в состав СПП ингредиентов – источников растворимых ПВ. Обладая пребиотическими свойствами, растворимые ПВ способствуют нормализации функционирования желудочно-кишечного тракта и печени. Кроме того, они выполняют технологические функции, формируя текстуру, сенсорные свойства пищевого продукта. Используемые в рецептурах СПП полидекстроза, цитрусовый пектин, инулин, гидролизованная гуаровая камедь, каррагинан имеют нейтральный запах, нейтральный или сладковатый вкус, низкую калорийность (полидекстроза – 1 ккал/г, остальные – 2 ккал/г).

В качестве биологически активных веществ, обладающих доказанными физиологическими свойствами, способствующими улучшению функции печени, в состав СПП включены коэнзим Q₁₀ в виде водорастворимой формы с содержанием основного вещества 10%, получаемой по технологии микрокапсулирования с использованием крахмала в качестве носителя, а также α-липовая кислота, L-карнитин, бетаина гидрохлорид.

Учитывая описанные в литературе физиологические функции фосфолипидов, в рецептуры включен соевый лецитин, содержащий основные фосфолипиды: 20% фосфатидилхолина, около 15% фосфатидилэтаноламина, 20% фосфатидилинозитола и около 6% фосфатидилсерина.

Обогащение СПП-1 микронутриентами, в том числе обладающими антиоксидантными свойствами, осуществлено за счет внесения премиксов, содержащих витамины А, Е, D₃, K₁, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолиевую и пантотеновую кислоты, биотин и микроэлементы: железо, цинк, медь, марганец, йод, селен, молибден, хром. Обогащение макроэлементами осуществлено за счет

Содержание пищевых и биологически активных веществ в порции с включением специализированных пищевых продуктов (СПП), процент удовлетворения средней суточной потребности (ССП) в макро- и микронутриентах

Content of nutrients and bioactive substances in a portion of specialized products (SP), the percentage of average daily requirement (ADR) in macro- and micronutrients

Нутриент <i>Nutrient</i>	СПП-1/SP-1		СПП-2/SP-2	
	содержание в порции (30 г) <i>content per serving (30 g)</i>	% от ССП в порции (30 г) <i>% of ADR in portion (30 g)</i>	содержание в порции (30 г) <i>content per serving (30 g)</i>	% от ССП в порции (30 г) <i>% of ADR in portion (30 g)</i>
Белок, г/ <i>Protein, g</i>	6,1	8	8,4	11
– животный/ <i>animal</i>	3,03	–	8,4	–
– растительный/ <i>vegetable</i>	3,06	–	–	–
Жир, г/ <i>Fat, g</i>	5,4	7	1,8	2
В том числе/ <i>Incl:</i>				
– олеиновая кислота (мононенасыщенная), г/ <i>oleic acid (monounsaturated), g</i>	0,97	6**	–	–
– докозагексаеновая кислота (ω-3 ПНЖК), мг/ <i>docosahexaenoic acid (ω-3 PUFA), mg</i>	120	17**	120	17**
– α-линоленовая кислота (ω-3 ПНЖК), мг/ <i>α-linolenic acid (ω-3 PUFA), mg</i>	162	23**	–	–
– линолевая кислота (ω-6 ПНЖК), мг/ <i>linoleic acid (ω-6 PUFA), mg</i>	324	32**	–	–
Углеводы усвояемые, г/ <i>Carbohydrates, g</i>	9,0	2	11,0	3
В том числе лактоза, г/ <i>Incl lactose, g</i>	0,35	–	0,53	–
Растворимые пищевые волокна, г/ <i>Soluble dietary fiber, g</i>	3,6	180**	1,8	90**
Фосфолипиды, г/ <i>Phospholipids, g</i>	1,74	25**	1,74	25**
α-Липоевая кислота, мг/ <i>α-Lipoic acid, mg</i>	0,01	33**	0,01	33**
Бетаин, г/ <i>Betaine, g</i>	0,21	10**	–	–
Коэнзим Q ₁₀ , мг/ <i>Coenzyme Q₁₀, mg</i>	–	–	12	40**
L-карнитин, г/ <i>L-carnitine, g</i>	–	–	0,3	100**
Минеральные вещества, мг/ <i>Mineral substances, mg:</i>				
Ca	237	24	–	–
P	125	16	–	–
Mg	87	22	–	–
K	558	16	–	–
Fe	6,2	44	–	–
Zn	3	20	–	–
Cu	0,29	29**	–	–
Mn	0,3	15**	–	–
I	0,057	38	–	–
Se	0,009	13	–	–
Mo	0,0077	11**	–	–
Cr	0,009	18**	–	–
Витамины, мг/ <i>Vitamins, mg:</i>				
A	0,400	50	0,270	34
E	5,63	56	5,07	51
D ₃	0,00546	109	0,00363	73
K ₁	0,036	30**	0,0327	27**
C	49	82	43,4	72
B ₁	0,8	57	0,65	47
B ₂	0,96	60	0,74	46
B ₆	0,96	48	0,80	40
B ₁₂	0,00121	121	0,00109	109
PP	7,24	40	6,52	36
Фолиевая кислота/ <i>Folic acid</i>	0,280	140	0,253	127
Пантотеновая кислота/ <i>Pantothenic acid</i>	2,49	42	1,95	33
Биотин/ <i>Biotin</i>	0,012	24	0,011	22
Энергетическая ценность, кДж/ккал / <i>Energy value, kJ/kcal</i>	489/117	5	407/97	4

П р и м е ч а н и е. * – ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»; ** – Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю).

Note. * – TR CU 022/2011 Technical Regulations of the Customs Union «Food products in terms of their labeling»; ** – Uniform sanitary and epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary and epidemiological supervision (control).

использования цитрата калия, лактата магния, карбоната кальция. СПП-2 содержит только комплекс жирорастворимых витаминов.

Таким образом, с учетом требований к диетотерапии при НАСГ научно обоснован ингредиентный состав и разработаны рецептуры двух СПП. Популярность СПП в виде инстантных напитков, удобство их применения, в том числе в медицинских организациях, возможность точного дозирования и простота приготовления обусловили выбор порошкообразной формы разрабатываемых продуктов. Используемый способ получения СПП предусматривает предварительное приготовление смеси рецептурных микронутриентов и ее последующее смешивание с остальными ингредиентами. Эффективность смешивания достигается за счет разнонаправленного вращения емкости смесителя, отсутствия «мертвых» зон и разогрева продуктов. Технологические параметры процесса сухого смешивания устанавливали экспериментальным путем, варьируя продолжительность и интенсивность перемешивания компонентов в смесителе.

Поэтапное смешивание рецептурных ингредиентов обеспечивает равномерное распределение микронутриентов в массе продукта, что гарантирует регламентируемое содержание биологически активных веществ в порции продукта. Технология сухого смешивания позволяет получать пищевые продукты с низкой влажностью, что обуславливает стабильность свойств, показателей качества и безопасности в процессе их хранения: значение показателя «активность воды» (Aw) составило в СПП-1 – 0,2617, в СПП-2 – 0,2289; содержание влаги – соответственно 4,3 и 3,8%.

Разработанные СПП в порошкообразной форме можно добавлять в готовые каши, десерты, кисломолочные продукты. Для приготовления напитка порцию сухой смеси (30 г) необходимо растворить в 150 мл питьевой воды температурой 60–70 °С или взбить блендером. Для получения желаемой консистенции напитка количество воды можно варьировать. Рекомендуется употреблять 1–2 порции в день. Содержание макро- и микронутриентов в одной порции СПП и процент удовлетворения средней суточной потребности представлены в таблице.

На основании проведенных исследований разработана техническая документация «Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для больных неалкогольным стеатогепатитом», в соответствии с которой выработан СПП-1, проведены сани-

тарно-химические и микробиологические исследования, подтвердившие соответствие продукции действующим нормативным требованиям, установленным ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания».

Оценку клинической эффективности СПП-1 в составе диетотерапии у пациентов с НАСГ проводят в отделении гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Заключение

НАСГ является важной социально-экономической проблемой современного общества. Разработка инновационных пищевых продуктов, направленных на снижение риска развития и уменьшение выраженности проявлений социально значимых заболеваний, представляет актуальную задачу современной диетологии. На основании медико-биологических требований осуществлен выбор функциональных ингредиентов и биологически активных веществ направленного физиологического действия, разработаны рецептуры и технология СПП для включения в комплексную терапию пациентов с НАСГ. Разработанные СПП представляют собой порошкообразные белковые смеси с модифицированным жировым и углеводным составом, включающие биологически активные вещества с антиоксидантным, гепатопротекторным, гиполлипидемическим действием. Разработанная технология и оптимальные режимы смешивания обеспечивают равномерное распределение минорных ингредиентов в массе продукта и гарантируют поступление в организм с порцией продукта необходимых нутриентов в рекомендуемых количествах. Содержание макро- и микронутриентов в одной порции СПП соответствует медико-биологическим требованиям. Разработана техническая документация «Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для больных неалкогольным стеатогепатитом», выработана опытная партия СПП-1, проведены исследования, подтвердившие его безопасность по санитарно-химическим и микробиологическим показателям. В настоящее время проводится оценка эффективности комплексной терапии стеатогепатита с включением разработанного СПП.

Сведения об авторах

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

Воробьева Валентина Матвеевна (Valentina M. Vorobyeva) – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: vorobiova_vm@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8110-9742>

Воробьева Ирина Сергеевна (Irina S. Vorobyeva) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: vorobiova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3151-2765>

Морозов Сергей Владимирович (*Sergey V. Morozov*) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

E-mail: morosoffsv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Сасунова Армида Нисановна (*Armida N. Sasunova*) – аспирант

E-mail: Armida.sasunova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8896-5285>

Кочеткова Алла Алексеевна (*Alla A. Kochetkova*) – доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: kochetkova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9821-192X>

Исаков Василий Андреевич (*Vasiliy A. Isakov*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

E-mail: vasily.isakov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Литература

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Труханов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // Медицинский совет. 2015. № 17. С. 78–84.
- Черняк О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И. В., Тутельян В.А., Гаппарова К.М., Исаков В.А. Геномные, протеомные и метаболические предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных ожирением. Сообщение I // Вопросы питания. 2015. № 4. С. 18–24. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2015-00030>
- Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. Неалкогольный стеатогепатит: лечение с позиций доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 30–34.
- Машарова А.А., Данилевская Н.Н. Неалкогольный стеатогепатит: от патогенеза к терапии // РМЖ Гастроэнтерология. 2013. № 31. С. 1642–1645.
- Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л. и др. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? // Медицинский совет. 2013. № 3. С. 46–51.
- Кутырева Е.Н., Павловская Е.В., Сурков А.Г. Строкова Т.В., Каганов Б.С. Неалкогольный стеатогепатит у детей с ожирением: распространенность и клинические проявления // Вопросы диетологии. 2011. Т. 1, № 2. С. 54.
- Шварц В., Ногаллер А. Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение // Врач. 2011. № 10. С. 31–35.
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 8. С. 8–13. DOI: http://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.8-13
- Miller E.F. Nutrition management strategies for nonalcoholic fatty liver disease: treatment and prevention // Clin. Liver Dis. (Hoboken). 2020. Vol. 15, N 4. P. 144–148. DOI: <http://doi.org/10.1002/cld.918>
- Тутельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания : справочник. Москва : ДеЛи плюс, 2012. 284 с.
- Назаренко Л.И., Петрова Ю.Н., Райхельсон К.Л., Барановский А.Ю. Ошибки в питании при неалкогольной жировой болезни печени и пути их коррекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 19–24.
- Людицина А.Ю., Бойко Е.Р. Функциональная роль мононенасыщенных жирных кислот в организме человека // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 4. С. 51–64.
- Qian F., Korat A.A., Malik V. et al. Metabolic effects of monounsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. 1448–1457. DOI: <http://doi.org/10.2337/dc16-1613>
- Yokoyama J., Someya Y., Yoshihara R. et al. Effects of high-monounsaturated fatty acid enteral formula versus high-carbohydrate enteral formula on plasma glucose concentration and insulin secretion in healthy individuals and diabetic patients // J. Int. Med. Res. 2008. Vol. 36, N 1. P. 137–146.
- Albracht-Schulte K., Kalupahana N.S., Ramalingam L. et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update // J. Nutr. Biochem. 2018. Vol. 58. P. 1–16. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>
- Lorente-Cebrián S., Costa A.G., Navas-Carretero S. et al. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence // J. Physiol. Biochem. 2013. Vol. 69, N 3. P. 633–651. DOI: <http://doi.org/10.1007/s13105-013-0265-4>
- Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные перспективы терапии // Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. 2017. Т. 3, № 27. С. 25–32.
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2017. Т. 19, № 8-2. С. 74–76. DOI: http://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76
- Казюлин А.Н. Возможность ранней профилактики прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени в практике врача-клинициста // Фарматека. 2017. № 2. С. 63–70.
- Токаев Э.С., Манукьян Г.В. Белковый продукт «Гепамин». Патент RU № 2249416 С1. Опубликовано 10.04.2005. Бюл. № 10.
- Тутельян В.А., Байгарин Е.К., Погожева А.В. Пищевые волокна: гигиеническая характеристика и оценка эффективности. Москва : СвР АРГУС, 2012. 244 с.
- Киселева Т.Л., Кочеткова А.А., Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х. Зерновые культуры и продукты в питании при сахарном диабете 2 типа: монография. Москва : БИБЛИО-ГЛОБУС, 2018. 690 с. DOI: <http://doi.org/10.18334/9785907063297>
- Namazi N., Larjani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Clin. Nutr. 2018. Vol. 37, N 2. P. 419–428. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.002>

25. Шилов А.М., Мельник М.В., Воеводина Е.С. Коэнзим Q₁₀ и витамин Е в комплексной терапии пациентов с ХСН // *Врач*. 2011. № 1. С. 49–52.
26. Звягинцева Т. Д., Глущенко С. В. L-карнитин и оксидативный стресс – стресс при неалкогольном стеатогепатите // *Гастроэнтерология*. 2015. № 2 (103). Ч. II. С. 19–20.
27. Трухан Д.И. Роль и место L-карнитина в цитопroteкции и коррекции метаболических процессов // *Медицинский совет*. 2017. № 12. С. 182–187. DOI: <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187>
28. Микелов В.А., Кайшев А.Ш., Кайшева Н.Ш., Нгуен Хонг Ха Тхуи. Бетаины как лекарственные средства // *Беликовские чтения : материалы V Всероссийской научно-практической конференции*. Пятигорск, 2017. С. 55–60.
29. Mukherjee S. Role of betaine in liver disease-worth revisiting or has the die been cast? // *World J. Gastroenterol*. 2020. Vol. 26, N 38. P. 5745–5748. DOI: <http://doi.org/10.3748/wjg.v26.i38.5745>

References

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study result. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015; (6): 31–41. (in Russian)
2. Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic and dietary recommendations at the stage of primary health care. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2015; (17): 78–84. (in Russian)
3. Chernyak O.O., Sentsova T.B., Vorozhko I.V., Tutelyan V.A., Gapparova K.M., Isakov V.A. Genomic, proteomic and metabolomic predictors of nonalcoholic fatty liver disease development in obese patients. Part I. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; (4): 18–24. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2015-00030> (in Russian)
4. Ermolova T.V., Ermolov S.Yu. Nonalcoholic steatohepatitis: treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya* [Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology]. 2011; (2): 30–4. (in Russian)
5. Masharova A.A., Danilevskaya N.N. Nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to therapy. *RMZh Gastroenterologiya* [RMJ. Gastroenterology], 2013; (31): 1642–5. (in Russian)
6. Kucheryavy Yu.A., Maevskaya E.A., Akhtaeva M.L., et al. Non-alcoholic steatohepatitis and intestinal microflora: is there a potential for probiotic drugs in treatment. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2013; (3): 46–51. (in Russian)
7. Kutyreva E.N., Pavlovskaya E.V., Surkov A.G., Strokova T.V., Kaganov B.S. Non-alcoholic steatohepatitis in obese children: prevalence and clinical manifestations. *Voprosy dietologii* [Problems of Dietology]. 2011; 1 (2): 54. (in Russian)
8. Shvarts V., Nogaller A. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Vrach* [Physician]. 2011; (10): 31–5. (in Russian)
9. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T.m et al. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: review of the 2016 European Guidelines. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 8–13. DOI: http://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.8-13 (in Russian)
10. Miller E.F. Nutrition management strategies for nonalcoholic fatty liver disease: treatment and prevention. *Clin Liver Dis* (Hoboken). 2020; 15 (4): 144–8. DOI: <http://doi.org/10.1002/cld.918>
11. Tutelyan V.A. Chemical composition and calorific value of Russian food products: Handbook. Moscow: DeLi plyus, 2012: 284 p. (in Russian)
12. Nazarenko L.I., Petrova Yu.N., Rayhkel'son K.L., Baranovsky A.Yu. Nutritional errors in non-alcoholic fatty liver disease and ways to correct them. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2012; (2): 19–24. (in Russian)
13. Lyudinina A.Yu., Boyko E.R. Functional role of monounsaturated fatty acids in the human body. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Advances in the Physiological Sciences]. 2013; 44 (4): 51–64 (in Russian)
14. Qian F., Korat A.A., Malik V., et al. Metabolic effects of mono-unsaturated fatty acid-enriched diets compared with carbohydrate or polyunsaturated fatty acid-enriched diets in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1448–57. DOI: <http://doi.org/10.2337/dc16-1613>
15. Yokoyama J., Someya Y., Yoshihara R., et al. Effects of high-mono-unsaturated fatty acid enteral formula versus high-carbohydrate enteral formula on plasma glucose concentration and insulin secretion in healthy individuals and diabetic patients. *J Int Med Res*. 2008; 36 (1): 137–46.
16. Albracht-Schulte K., Kalupahana N.S., Ramalingam L., et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem*. 2018; 58: 1–16. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>
17. Lorente-Cebrián S., Costa A.G., Navas-Carretero S., et al. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem*. 2013; 69 (3): 633–51. DOI: <http://doi.org/10.1007/s13105-013-0265-4>
18. Uspensky Yu.P., Balukova E.V. Non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives of therapy. *Meditsinskiy alfavit. Prakticheskaya gastroenterologiya* [Medical Alphabet. Practical Gastroenterology]. 2017; 3 (27): 25–32. (in Russian)
19. Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya* [Consilium Medicum. Gastroenterology]. 2017; 19 (8-2): 74–6. DOI: http://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76 (in Russian)
20. Kazyulin A.N. The possibility of early prevention of progression of non-alcoholic fatty liver disease in the practice of a clinician. *Farmateca* [Pharmateca]. 2017; (2): 63–70. (in Russian)
21. Tokaev E.S., Manukyan G.V. Protein product «Heparin». Patent RU No. 2249416 Cl. Publ. 10.04.2005. Bull. No. 10. (in Russian)
22. Tutelyan V.A., Baygarin E.K., Pogozheva A.V. Dietary fiber: hygienic characteristics and assessment of the effectiveness. Moscow: SvR ARGUS, 2012: 244 p. (in Russian)
23. Kiseleva T.L., Kochetkova A.A., Tutelyan V.A., Sharafetdinov H.H. Cereals and foods in the diet for type 2 diabetes: monograph. Moscow: BIBLIO-GLOBUS, 2018: 690 p. DOI: <http://doi.org/10.18334/9785907063297> (in Russian)
24. Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2018; 37 (2): 419–28. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.002>
25. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Voevodina E.S. Coenzyme Q₁₀ and vitamin E in the complex therapy of patients with CHF. *Vrach* [Physician]. 2011; (1): 49–52. (in Russian)
26. Zvyagintseva T.D., Glushchenko S.V. L-carnitine and oxidative stress – stress in non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology]. 2015; 2 (103 pt II): 19–20. (in Russian)
27. Trukhan D.I. Role and place of L-carnitine in cytoprotection and correction of metabolic processes. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2017; (12): 182–7. DOI: <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187> (in Russian)
28. Mikelov V.A., Kayshev A.Sh., Kaysheva N.Sh., Nguen Hong Ha Thui. Betaines as medicines. *Materialy V Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Belikovskie chteniya»* [Proceedings of the Fifth all-Russian Scientific-Practical conference «Belikov Readings»]. Pyatigorsk, 2017: 55–60. (in Russian)
29. Mukherjee S. Role of betaine in liver disease-worth revisiting or has the die been cast? *World J Gastroenterol*. 2020; 26 (38): 5745–8. DOI: <http://doi.org/10.3748/wjg.v26.i38.5745>

Для корреспонденции

Ходырева Зоя Рафаиловна – кандидат технических наук, доцент кафедры технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова», доцент кафедры рекреационной географии, туризма и регионального маркетинга ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»

Адрес: 656038, Российская Федерация, г. Барнаул,

проспект Ленина, д. 46

Телефон: (3252) 29-07-35

E-mail: rafailovna-1977@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6459-0271>

Ходырева З.Р.^{1,2}, Щетинин М.П.^{1,3}, Мусина О.Н.¹, Щетинина Е.М.^{1,3}, Вайтанис М.А.¹

Разработка суточного рациона питания детей с целиакией, находящихся в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях

Development of a daily diet for children with celiac disease in municipal pre-school educational institutions

Khodyreva Z.R.^{1,2}, Schetinin M.P.^{1,3}, Musina O.N.¹, Schetinina E.M.^{1,3}, Vaytanis M.A.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова», 656038, г. Барнаул, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный университет», 656049, г. Барнаул, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, г. Москва, Российская Федерация

¹ Polzunov Altai State Technical University, 656038, Barnaul, Russian Federation

² Altai State University, 656049, Barnaul, Russian Federation

³ Moscow State University of Food Production, 125080, Moscow, Russian Federation

Повышение качества питания детей, страдающих непереносимостью глютена и находящихся в условиях детских дошкольных учреждений, является важной государственной задачей. Своевременная коррективная коррекция рациона позволяет снизить риск возникновения целиакичного синдрома. Сбалансированные, подобранные по нутриентному составу блюда обеспечат детский организм пищевыми веществами, необходимыми для гармоничного роста и развития.

Цель – разработка дневного рациона питания для детей, находящихся на специализированном питании в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях.

Материал и методы. Проведено исследование рациона питания детей в возрасте от 3 до 7 лет на основе 10-дневного меню полного дня. Для составления меню использовали вычислительную программу «МДОУ Расчет меню».

Финансирование. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств Минобрнауки России (тема № 075-00316-20-01, FZMMM-2020-0013, мнемокод 0611-2020-013).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Ходырева З.Р., Щетинин М.П., Мусина О.Н., Щетинина Е.М., Вайтанис М.А. Разработка суточного рациона питания детей с целиакией, находящихся в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 110–116. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-110-116>

Статья поступила в редакцию 20.12.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The search and analytical work on the preparation of the manuscript was carried out at the expense of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (topic No. 075-00316-20-01, FZMMM-2020-0013, mnemonic code 0611-2020-013).

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

For citation: Khodyreva Z.R., Schetinin M.P., Musina O.N., Schetinina E.M., Vaytanis M.A. Development of a daily diet for children with celiac disease in municipal pre-school educational institutions. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 110–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-110-116> (in Russian)

Received 20.12.2020. **Accepted** 11.03.2021.

Универсальная программа для детского сада». В качестве материалов исследований были использованы технологические карты блюд в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях, утвержденные их руководителями. Приведен расчет обеспеченности рациона витаминами, макро- и микроэлементами и отклонения пищевой и энергетической ценности рациона от норм потребления.

Результаты. Обоснована необходимость разработки специализированного рациона питания для детей от 3 до 7 лет с подтвержденным диагнозом целиакия, а также для детей, находящихся на безглютеновой диете. Разработан специализированный дневной рацион питания, состоящий из 4 приемов пищи, рассчитана пищевая и энергетическая ценность рациона. Анализ пищевой и энергетической ценности блюд, предложенных в меню, продемонстрировал минимальное отклонение полученных показателей от заложенных в нормативной документации. Обоснована необходимость внедрения разработанного рациона в систему специализированного питания в дошкольных образовательных учреждениях.

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о том, что в условиях государственного финансирования существует возможность корректировки разработанных и утвержденных рационов питания для полноценной социализации детей с различными заболеваниями.

Ключевые слова: суточный рацион питания детей, пищевая непереносимость, целиакия, непереносимость глютена, безглютеновый рацион питания

Improving the quality of nutrition for children with gluten intolerance in preschool institutions is an important state task. Relevant adjustment of the diet enables to reduce the risk of the celiac syndrome. Balanced nutrient composition of diet is necessary for the harmonious growth and development of a child.

The aim of the research was to develop specialized diet for children with gluten intolerance and celiac disease in municipal preschool educational institutions.

Material and methods. A study of the 10-days full-day menu of children aged 3 to 7 years was carried out. To compose the specialized menu, we used the computational program "MDOU Calculate menu. Universal program for kindergarten". Technological maps of dishes in municipal preschool educational institutions were used. The calculation of the supply of the diet with vitamins, minerals and trace elements and the deviation of the nutritional and energy value of the diet from the recommended daily intake was made.

Results. The necessity of developing a specialized diet for children 3–7 years old with a confirmed diagnosis of celiac disease, as well as for children on a gluten-free diet has been substantiated. A specialized daily food ration has been developed, consisting of four meals. Analysis of the nutritional and energy value of the dishes offered in the menu showed the minimum deviation of the obtained indicators from recommended daily intake. The necessity of introducing the developed diet into the system of specialized nutrition in preschool educational institutions has been substantiated.

Conclusion. The results of the work indicate that under the conditions of state funding, there is a possibility of adjusting the existing food rations for the full-fledged socialization of children with various diseases.

Keywords: daily diet of children, food intolerance, celiac disease, gluten intolerance, gluten-free diet

Правильное питание детей в настоящее время рассматривается не только как фактор сохранения здоровья и развития ребенка с медицинской точки зрения, но и как фактор, определяющий здоровье будущих поколений [1].

Как известно, рациональное питание должно отвечать физиологическим потребностям растущего организма в пищевых веществах и энергии, что обеспечивает гармоничное развитие ребенка, устойчивость к различным внешним факторам, выработку иммунитета. Питание оказывает определяющее влияние на функциональное состояние центральной нервной системы и развитие мозга.

Неудовлетворительная организация питания детей, посещающих дошкольные образовательные учрежде-

ния, является одной из причин распространения респираторных заболеваний, увеличения количества часто и длительно болеющих детей, а также увеличения числа детей, страдающих пищевой аллергией [2, 3].

В клинической практике выделяют 3 вида непереносимости глютена: целиакия, аллергия на глютен и нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену. Наиболее изученной и часто встречаемой формой непереносимости является целиакия – хроническая иммуноопосредованная энтеропатия, вызванная потреблением клейковины злаков генетически восприимчивыми лицами [4].

Чувствительность к глютену определяются у 31–44% детей с клинически установленными диагнозами «ато-

пический дерматит» и «бронхиальная астма». И несмотря на разнообразие форм непереносимости и клинических проявлений, терапия всех форм предполагает строгое соблюдение безглютеновой диеты. Именно диетотерапия является эффективным методом лечения [5].

В настоящее время детские сады посещают 1,3% воспитанников в возрасте от 3 до 7 лет с подтвержденным диагнозом «целиакия» или находящихся на безглютеновой диете [4]. Для этих детей в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях, к сожалению, не предусмотрен индивидуальный комплексный рацион питания, удовлетворяющий их физиологические потребности в пищевых веществах и энергии. Чаще всего такие дети принимают пищу за отдельным столом по основному рациону, из которого у них исключены глютенсодержащие блюда.

В связи с этим **целью** работы стала разработка дневного рациона питания для детей, находящихся на специализированном питании в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях.

Материал и методы

Проведено исследование рациона питания детей в возрасте от 3 до 7 лет на основе 10-дневного меню полного дня. В качестве материалов исследований были использованы технологические карты блюд в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях, утвержденные их руководителями. Для составления меню и расчетов пищевой ценности использовали вычислительную программу «МДОУ Расчет меню. Универсальная программа для детского сада».

Содержание основных пищевых веществ в рационе, его энергетическую ценность определяли расчетным методом с использованием справочных данных химического состава пищевых продуктов; степень удовлетворения физиологических потребностей детей в возрасте от 3 до 7 лет рассчитывали с использованием Методических рекомендаций 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

Результаты

В дошкольном образовательном учреждении с 10-часовым пребыванием детей в соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1940-2005 «Организация детского питания» организуют 3-разовое питание с усилением полдников. При четком режиме питания закрепляется рефлекс: повышается возбудимость коры головного мозга и ее подкоркового отдела – гипоталамуса, в котором заложен центр насыщения и голода. К моменту приема пищи начинают активизироваться ферменты желудочно-кишечного тракта [6].

Емкость желудка у детей изменяется с возрастом, варьируя у 4-летнего ребенка от 450 до 500 г. В связи с этим

питание должно быть дифференцированным по величине разового и суточного объема пищи в зависимости от возраста детей. Детям в возрасте 3–7 лет рекомендуют 4-разовое питание с 4-часовым интервалом между приемами пищи – не менее 4 раз, а также 5–6-разовое с тремя основными и дополнительными приемами пищи [7].

Общий объем пищи составляет в среднем: для детей 3 лет – 1500–1700 г, для детей 7 лет – 1700–1850 г. Суточное количество распределяется между отдельными приемами пищи относительно равномерно: по 350–400 и по 400–500 г соответственно.

При разработке нового рациона учитывали клинические рекомендации по организации питания детей с заболеванием «целиакия» [7]: из рациона исключены крупы и каши из пшеницы, ржи, овса, ячменя, а также произведенные на их основе мука и отруби, продукты для питания детей (каши, консервированные продукты), хлеб и хлебобулочные, кондитерские, макаронные изделия, а также мясные, рыбные и молочные продукты и полуфабрикаты с добавлением отрубей и хлопьев из пшеницы, ячменя, овса, ржи, сырники, сырки глазированные, мягкие сыры, некоторые сыры твердых сортов, в которых по традиционным рецептам используется пшеница, заменители молочных продуктов (творожный продукт, сметанный продукт, спред, сырный продукт). Из напитков у детей из рациона исключены кофейные напитки, растворимый кофе, концентраты чая, порошковые витаминные напитки, кисель ячменный и овсяный кисель [8].

Для разнообразия меню детей, находящихся в муниципальных образовательных детских учреждениях, можно было бы использовать продукты российских изготовителей, однако, учитывая требования Федерального закона от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», в конкурсе должны участвовать 3 производителя, что усложняет этот процесс в связи с немногочисленностью поставщиков на рынке.

Несмотря на то что количество продуктов с надписью «без глютена» в целом в торговой сети увеличивается, лишь часть из них соответствует критериям безопасности, принятым международной комиссией Codex Alimentarius, и требованиям к их маркировке в соответствии с ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки». Среди отечественной продукции недостаточно пищевых продуктов с гарантированным отсутствием следов глютена. Рынок безглютеновой продукции считается пока недостаточно отрегулированным. Те, кто вынужден придерживаться безглютеновой диеты по медицинским показаниям, имеют довольно ограниченный набор продуктов [9].

Таким образом, очевидно, что в сложившейся ситуации необходимо решать вопрос о реализации безглютенового рациона питания для детей с целиакией, посещающих дошкольные образовательные учреждения.

Специализированное питание для детей с целиакией предполагает замену традиционных продуктов на разрешенные. В предлагаемом рационе хлеб пшеничный фор-

Таблица 1. Примерный специализированный дневной рацион для питания детей с целиакией в возрасте от 3 до 7 лет в детских дошкольных учреждениях**Table 1.** Approximate specialized daily diet for children with celiac disease aged 3 to 7 years in preschool institutions

Время приема пищи, ч <i>Meal time, hours</i>	Прием пищи <i>Meal intake</i>	Наименование блюда <i>Dish</i>	Выход блюда, г <i>Dish yield, g</i>
8:00	Завтрак	Яблоко свежее	50
		Каша гречневая рассыпчатая со сливочным маслом	200
		Какао с молоком	200
		Хлебец рисовый диетический	20
12:00	Обед	Огурец свежий	30
		Щи с курицей и со сметаной	200
		Тефтели мясные	70
		Свекла, тушенная в сметане	180
		Компот из сухофруктов	180
		Хлебец рисовый диетический	15
		Хлебец гречневый диетический	15
15:00	Полдник	Банан свежий	50
		Ряженка 4%	190
		Хлебец рисовый диетический	15
18:00	Ужин	Рагу из свежих овощей	200
		Чай с сахаром	180
		Повидло яблочное	15
		Хлебец рисовый диетический	35

мовой был заменен на хлебец рисовый диетический, хлеб ржано-пшеничный был заменен на хлебец гречневый диетический. В рационе отсутствуют макаронные изделия, мясные, рыбные и молочные полуфабрикаты, а также молочные продукты промышленного производства с добавлением отрубей и хлопьев из пшеницы, ячменя, овса, ржи, сырники, сырки глазированные, мягкие сыры, некоторые сыры твердых сортов, при изготовлении которых используется пшеница. Разрешенными крупами, ценными источниками углеводов, являются гречка ядрица, рис, пшено. Они разрешены к использованию только после промывания их холодной водой (со сливом воды через сито до полного стекания) не менее 3 раз с целью промывания их от муки и технологической пыли. В одном из вариантов суточного рациона используется гречневая крупа для приготовления каши гречневой рассыпчатой на завтрак. Кондитерские изделия, предлагаемые на полдник, такие как вафли, печенье,

а также выпечка (булочки), были также заменены на хлебец рисовый с корректировкой выхода и добавлением свежего фрукта, в данном случае банана, что обеспечивает соблюдение норм энергетической ценности для данного приема пищи. Все используемые пищевые продукты соответствовали по качеству требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания».

Учитывая особенности формирования меню блюд при целиакии, был разработан специализированный 10-дневный рацион питания для детей от 3 до 7 лет с подтвержденным диагнозом целиакия в условиях муниципального дошкольного образовательного учреждения, а также для детей, находящихся на безглютеновой диете. Разработанный рацион на 1 день с указанием выхода блюд представлен в табл. 1 [10].

Таблица 2. Пищевая и энергетическая ценность разработанного рациона**Table 2.** Nutritional and energy value of the developed diet

Прием пищи <i>Meal intake</i>	Белки, г <i>Protein, g</i>	Жиры, г <i>Fats, g</i>	Углеводы, г <i>Carbohydrates, g</i>	Энергетическая ценность/ <i>Energy value</i>	
				ккал/ <i>kcal</i>	кДж/ <i>kJ</i>
Завтрак/ <i>Breakfast</i>	14,1	19,2	83,1	568	2378
Обед/ <i>Lunch</i>	26,5	28,9	88,6	706	2953
Полдник/ <i>After lunch snack</i>	6,4	8,1	30,5	204	854
Ужин/ <i>Dinner</i>	7,4	3,2	74,5	356	1491
Итого за день/ <i>Total per day</i>	54,4	59,4	276,7	1834	7673
Норма*/ <i>Norm*</i>	54	60	261	1800	7532
Отклонение, %/ <i>Deviation, %</i>	0,8	1,1	5,7	1,8	1,9

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4: * – МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (для детей от 3 до 7 лет).

Note. Here and in tables 3 and 4: * – MR 2.3.1.2432-08 "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation" (for children from 3 to 7 years old).

Таблица 3. Содержание в рационе витаминов и отклонение их фактического содержания в рационе от рекомендованных норм потребления**Table 3.** The content of vitamins in the diet and the deviation of their actual content in the diet from the recommended daily intake

Прием пищи <i>Meal intake</i>	Витамин, мг/ <i>Vitamin, mg</i>				
	B₁	B₂	C	E	PP
Завтрак/ <i>Breakfast</i>	0,40	0,39	1,01	0,92	3,64
Обед/ <i>Lunch</i>	0,11	0,12	13,19	0,62	1,19
Полдник/ <i>After lunch snack</i>	0,07	0,28	1,37	0,10	0,70
Ужин/ <i>Dinner</i>	0,20	0,14	36,91	0,56	2,56
Итого за день/ <i>Total per day</i>	0,78	0,94	52,48	2,20	8,08
Норма*/ <i>Norm*</i>	0,90	0,90	50,00	7,00	11,00
Отклонение, %/ <i>Deviation, %</i>	-13,3	+4,4	+4,96	-68,6	-26,5

Проведен расчет обеспечения основными пищевыми веществами и энергией детей за счет разработанного 10-дневного специализированного рациона, а также рассчитаны отклонения нутриентного состава от норм потребления (табл. 2).

Выявленные отклонения от норм потребления пищевых веществ и энергетической ценности в соответствии с СанПиН 2.4.1.3049-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций» (в пределах 5%) считаются допустимыми и не подлежат корректировке.

Расчетное содержание ряда витаминов в разработанном рационе и отклонение от норм потребления представлены в табл. 3.

Анализ полученных данных показал, что в суточном рационе не обеспечивается норма потребления витаминов E и PP. Данная проблема, связанная с недостаточным потреблением вышеуказанных витаминов, существует и для общего рациона питания для детей от 3 до 7 лет в дошкольных образовательных учреждениях [11, 12]. Обычно контролируется норма потребления по основным пищевым веществам (белки, жиры, углеводы), калорийности и витамину C.

Следующим шагом в оценке сбалансированности разработанного рациона питания стал расчет содержания минеральных веществ, а также отклонения их содержания от норм потребления (табл. 4).

Проведенный анализ данных показал незначительное снижение по сравнению с нормой потребления кальция и фосфора. Возможна корректировка потребления

минеральных веществ путем внесения в рацион дополнительных блюд и разрешенных диетой молочных продуктов в условиях домашнего питания, содержащих лимитирующие элементы питания. В целом для решения проблем микронутриентной недостаточности существует необходимость законодательного закрепления и/или принятия нормативных актов, регламентирующих обязательное обогащение рациона витаминами, микронутриентами, дефицит которых наиболее часто обнаруживается не только у детей, но и у взрослого населения России [12, 13].

Заключение

В ходе проведения исследований был разработан специализированный 10-дневный рацион питания в условиях муниципального дошкольного образовательного учреждения для детей от 3 до 7 лет с подтвержденным диагнозом «целиакия», а также для детей, находящихся на безглютеновой диете.

Анализ пищевой и энергетической ценности блюд, предложенных в меню, продемонстрировал минимальное отклонение полученных показателей от заложенных в нормативной документации.

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о том, что в условиях государственного финансирования существует возможность корректировки существующих разработанных и утвержденных рационов питания для полноценной социализации детей с различными заболеваниями.

Таблица 4. Содержание минеральных веществ в рационе и отклонение их содержания от рекомендованных норм потребления**Table 4.** The content of mineral substances in the diet and the deviation of their content from the recommended daily consumption

Прием пищи <i>Meal intake</i>	Минеральные вещества, мг/ <i>Mineral substances, mg</i>					
	Na	K	Ca	Mg	P	Fe
Завтрак/ <i>Breakfast</i>	97	641	200	178	379	6,6
Обед/ <i>Lunch</i>	215	1254	164	103	37	7,1
Полдник/ <i>After lunch snack</i>	71	459	243	52	207	0,7
Ужин/ <i>Dinner</i>	35	814	87	72	184	3,3
Итого за день/ <i>Total per day</i>	417	3168	693	405	1136	17,7
Норма*/ <i>Norm*</i>	500	2500	800	300	1200	10,0
Отклонение, %/ <i>Deviation, %</i>	-16,5	+21,1	-13,3	+34,9	-5,3	+77,2

Сведения об авторах

Ходырева Зоя Рафаиловна (Zoya R. Khodyreva) – кандидат технических наук, доцент кафедры технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова», доцент кафедры рекреационной географии, туризма и регионального маркетинга ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» (Барнаул, Российская Федерация)

E-mail: rafailovna-1977@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6459-0271>

Щетинин Михаил Павлович (Mikhail P. Schetinin) – доктор технических наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Российская Федерация); заведующий кафедрой технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова» (Барнаул, Российская Федерация)

E-mail: m_p_sh1953@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9229-9251>

Мусина Ольга Николаевна (Olga N. Musina) – доктор технических наук, профессор кафедры технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова» (Барнаул, Российская Федерация)

E-mail: musinaolga@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4938-8136>

Щетинина Елена Михайловна (Elena M. Schetinina) – кандидат технических наук, доцент кафедры технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова» (Барнаул, Российская Федерация), доцент кафедры технологии и биотехнологии продуктов питания животного происхождения ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: schetinina2014@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3463-9502>

Вайтанис Марина Александровна (Marina A. Vaytanis) – кандидат технических наук, доцент кафедры технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова» (Барнаул, Российская Федерация)

E-mail: gazenauer@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5012-6304>

Литература

1. Мартинчик А.Н., Батуринов А.К., Кешабянц Э.Э., Фатьянова Л.Н., Семенова Я.А., Базарова Л.Б. и др. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 4. С. 50–60. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00059>
2. Сорвачева Т.Н., Мартинчик А.Н., Пырьева Е.А. Комплексная оценка фактического питания и пищевого статуса детей и подростков. Москва, 2014.
3. Гузик Е.О. Пути коррекции питания детей в учреждениях дошкольного образования // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2017. № 2. С. 16–24.
4. Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Безглютеновая диета в терапии внекишечных форм непереносимости глютена // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 2. С. 21–27. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10013>
5. Камалова А.А., Шакирова А.Р., Афраймович М.Г. Глютенассоциированные заболевания: современные данные // Вопросы детской диетологии. 2016. Т. 14, № 4. С. 42–48. DOI: <http://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-4-42-48>
6. Лир Д.Н., Перевалов А.Я. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 3. С. 69–77. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10031>
7. Детское питание : руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коноя. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. 784 с.
8. Копшинская С.В. Современные представления о целиакии // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 1. С. 101–107. DOI: <http://doi.org/10.17750/KMJ2016-101>
9. Абуталыбова Д. Рынок «дикий», но перспективный // Кондитерская и хлебопекарная промышленность. 2019. № 1. С. 16–17.
10. Сборник технических нормативов. Сборник рецептур блюд и кулинарных изделий для питания детей в дошкольных организациях. Москва : ДеЛи принт, 2011. 584 с.
11. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Губанова А.В. Нецелиакичная неаллергическая чувствительность к глютену // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 6. С. 147–151.
12. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 4. С. 62–68. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10043>
13. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Бурляева Е.А., Хотимченко С.А., Батуринов А.К., Стародубова А.В. и др. COVID-19: новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 3. С. 6–13. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024>

References

1. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Fatyanova L.N., Semenova Ya.A., Bazarova L.B., et al. Dietary intake analysis of Russian children 3–19 years old. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (4): 50–60. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00059> (in Russian)
2. Sorvacheva T.N., Martinchik A.N., Pyr'eva E.A. Integrated assessment of the dietary intake and nutritional status of children and adolescents. Moscow, 2014. (in Russian)
3. Guzik E.O. The ways of correction of nutrition of children in kindergarden. *Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny*

- i zdorov'ya [Problems of School and University Medicine and Health]. 2017; (2): 16–24. (in Russian)
4. Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V. Gluten-free diet in the treatment of extra-intestinal forms of gluten intolerance. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (2): 21–7. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10013> (in Russian)
 5. Kamalova A.A., Shakirova A.R., Afraymovich M.G. Gluten-associated diseases: current data Issues of children's dietetics. *Voprosy detskoy dietologii* [Problems of Pediatric Nutrition]. 2016; 14 (4): 42–8. DOI: <http://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-4-42-48> (in Russian)
 6. Lir D.N., Perevalov A.Ya. Analysis of actual home nutrition of urban children of pre-school and school age. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (3): 69–77. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10031> (in Russian)
 7. Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. (eds). *Baby food: A guide for doctors*. 4th ed., reprint. and add. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017: 784 p. (in Russian)
 8. Kopishinskaya S.V. Modern concepts of celiac disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2016; 97 (1): 101–7. DOI: <http://doi.org/10.17750/KMJ2016-101> (in Russian)
 9. Abutalibova D. Market «wild», but promising. *Konditerskaya i khlebopekarnaya* [Confectionery and Bakery Industry]. 2019; (1): 16–7. (in Russian)
 10. Collection of technical standards. Collection of recipes of dishes and culinary products for feeding children in preschool organizations. Moscow: DeLi print, 2011: 584 p. (in Russian)
 11. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Gubanova A.V. Non-celiac nonallergic sensitivity to gluten. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2018; 97 (6): 147–51. (in Russian)
 12. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Vitamin status of adult population of the Russian Federation: 1987–2017. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (4): 62–8. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10043> (in Russian)
 13. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Burlyaeva E.A., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Starodubova A.V., et al. COVID-19: new challenges for medical science and practical health. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (3): 6–13. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024> (in Russian)

Для корреспонденции

Причко Татьяна Григорьевна – доктор сельскохозяйственных наук, профессор, заведующий лабораторией хранения и переработки плодов и ягод ФГБНУ СКФНЦСВВ
 Адрес: 350901, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. 40-летия Победы д. 39
 Телефон: (861) 252-70-74
 E-mail: prichko@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5153-8482>

Причко Т.Г., Дрофичева Н.В., Смелик Т.Л., Карпушина М.В.

Нутриенты свежих ягод земляники и продуктов ее переработки с учетом сортовых особенностей

Nutrients of fresh strawberries and products of its processing taking into account varietal characteristics

Prichko T.G., Droficheva N.V., Smelik T.L., Karpushina M.V.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научный центр садоводства, виноградарства, виноделия», 350901, г. Краснодар, Российская Федерация

North-Caucasian Federal Scientific Center for Horticulture, Viticulture, Winemaking, 350901, Krasnodar, Russian Federation

В условиях дефицита некоторых эссенциальных нутриентов в рационе питания у большинства населения России актуальными являются исследования, направленные на изучение особенностей накопления нутриентов в продуктах растительного происхождения, обуславливающих пищевую ценность и способствующих улучшению структуры питания человека.

Цель работы – оценка ягод земляники с учетом сортовых особенностей по комплексу макро- и микронутриентов, определяющих их пищевую ценность, улучшающих структуру питания человека при употреблении в свежем виде и продуктов переработки.

Материал и методы. Исследовали 3 сорта земляники селекции института и 10 сортов зарубежной селекции разных сроков созревания, нашедших наибольшее распространение в промышленных насаждениях при возделывании на юге России. При проведении химико-технологической оценки ягод земляники, собранных в течение 3 лет (2017–2019 гг.), определяли: растворимые сухие вещества; органические кислоты, сахара, витамин С, аминокислотный состав, минеральные вещества; катехины, полифенолы, антоцианы, лейкоантоцианы, пектиновые вещества; ароматические вещества, твердость мякоти ягод.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания (проект № 0689-2019-0009 «Выявить закономерности влияния физических, химических и биотехнологических методов воздействия на фруктовое, ягодное и овощное сырье и разработать многомерные динамические модели управления биохимическими, микробиологическими и технологическими процессами в создании инновационных ресурсосберегающих технологий хранения и переработки фруктов, ягод и овощей»).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Причко Т.Г., Дрофичева Н.В., Смелик Т.Л., Карпушина М.В. Нутриенты свежих ягод земляники и продуктов ее переработки с учетом сортовых особенностей // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 117–127. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-117-127>

Статья поступила в редакцию 02.11.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment (budget project No. 0689-2019-0009 "To identify the patterns of the influence of physical, chemical and biotechnological methods of influence on fruit, berries and vegetable raw materials and to develop multivariate dynamic models for managing biochemical, microbiological and technological processes in the creation of innovative resource-saving technologies for storage and processing of fruits, berries and vegetables").

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

For citation: Prichko T.G., Droficheva N.V., Smelik T.L., Karpushina M.V. Nutrients of fresh strawberries and products of its processing taking into account varietal characteristics. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 117–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-117-127> (in Russian)

Received 02.11.2020. **Accepted** 11.03.2021.

Результаты и обсуждение. Ягоды земляники разных сортов различаются между собой не только по техническим показателям (форма, размер, окраска, твердость), но и по биохимической характеристике (углеводы, витамины, минеральные вещества и т.д.). Ягоды земляники накапливают 7,8–11,0% растворимых сухих веществ, 5,9–8,3% сахаров (которые представлены в основном глюкозой (2,16–2,92%) и фруктозой (2,29–2,98%); 0,6–0,8% пектиновых веществ; 0,8–1,5% кислот (в основном – лимонная кислота). Ягоды земляники – источник витамина С, содержание которого в изучаемых сортах варьировало от 48,8 (сорт Азия) до 67,8 мг/100 г (сорт Мармоллада); катехинов – в диапазоне 43,2–108,8 мг/100 г, антоцианов – 51,5–90,0 мг/100 г, лейкоантоцианов – 92,3–166,1 мг/100 г. Минеральный состав характеризуется низким содержанием макроэлементов (в 100 г: калий – 75,8–123,0 мг, кальций – 22,3–30,2 мг, магний – 6,3–10,3 мг) и высоким накоплением железа (0,85–1,34 мг/100 г). Комплекс биологически активных веществ обуславливает востребованность ягод земляники как для потребления в свежем виде, так и в качестве сырья для переработки и замораживания. В результате проведенных исследований химического состава ягод земляники с учетом предъявляемых к данному сырью технологических требований (содержание растворимых сухих веществ, сахаров, витаминов) рекомендованы для переработки сорта: Мармоллада, Моллинг Пандора, Флоренс, Эльсанта, Таира. Для заморозки пригодны ягоды сортов Мармоллада, Альба, Ароза, Нелли, Онда как наиболее полно сохраняющие исходное качество ягод, имеющих низкую сокоотдачу и высокую дегустационную оценку.

Заключение. На основе выполненных комплексных исследований показателей качества ягод выделены перспективные сорта земляники для возделывания в условиях юга России, характеризующиеся высокой пищевой ценностью, отличными вкусовыми качествами, используемые в пищу как в свежем виде, так и в замороженном, а также при производстве консервной продукции, в том числе для получения пищевых продуктов функционального назначения.

Ключевые слова: ягоды земляники, пищевая ценность, витамины, минеральные вещества, консервная продукция, заморозка

In the context of a deficiency of some essential nutrients in the diet of the majority of Russian population, studies aimed at evaluation of the accumulation of nutrients in plant foods that determine the nutritional value and contribute to the improvement of the nutritional structure of the human diet are relevant.

The aim of this work was to evaluate content of macro- and micronutrients that determine nutritional value in strawberries, taking into account varietal characteristics, and to assess its opportunity to improve the structure of human nutrition when eaten fresh and in processed products.

Material and methods. The study included 3 varieties of strawberries bred by the Institute and 10 varieties of foreign breeding of different ripening periods, which are most common in industrial plantings when cultivated in the south of Russia. When conducting a chemical-technological assessment of strawberries harvested over three years (2017–2019), the following was determined: soluble solids; organic acids, sugars, vitamin C, amino acid composition, mineral substances; catechins, polyphenols, anthocyanins, leuco-anthocyanins, pectin substances; aromatic substances, firmness of berry pulp.

Results. Strawberries of different varieties differ from each other not only in technical parameters (shape, size, color, hardness), but also in biochemical characteristics (content of carbohydrates, vitamins, minerals, etc.). Strawberries accumulate 7.8–11.0% soluble solids, 5.9–8.3% – sugars (which are mainly represented by glucose (2.16–2.92%) and fructose (2.29–2.98%); 0.6–0.8% – pectins; 0.8–1.5% – acids (mainly citric acid). Strawberries are a source of vitamin C, which content in the studied varieties ranged from 48.8 (Asia variety) up to 67.8 mg/100 g (Marmolada variety); catechins varied in the range 43.2–108.8 mg per 100 g, anthocyanins – 51.5–90.0 mg/100 g, leuco-anthocyanins – 92.3–166.1 mg/100 g. The mineral composition is characterized by a low content of minerals (in 100 g: potassium – 75.8–123.0 mg, calcium – 22.3–30.2 mg, magnesium – 6.3–10.3 mg) and a high accumulation of iron (0.85–1.34 mg/100 g). The presence of a complex of biologically active substances determines the demand for strawberries both for fresh consumption and as a raw material for many types of processing and freezing. As a result of the conducted studies of the chemical composition of strawberries, taking into account the technological requirements for this raw material (content of soluble solids, sugars, vitamins), the following varieties are recommended for processing: Marmolada, Molling Pandora, Florence, Elsanta, Tair. Berries of the following varieties are suitable for freezing: Marmolada, Alba, Arosa, Nelly, Onda, as the most fully preserving the original quality of berries, having a low juice yield and a high tasting rating.

Conclusion. On the basis of the comprehensive studies of the quality of berries, promising varieties of strawberries were identified for cultivation in the south of Russia, characterized by high nutritional value, excellent taste, usage in food consumption both fresh and frozen, as well as in the production of canned products, including obtaining foodstuffs for functional purposes.

Keywords: strawberries, nutritional value, vitamins, minerals, trace elements, canned products, freezing

В условиях дефицита ряда эссенциальных нутриентов в рационе питания у большинства населения России возрастает интерес к изучению особенностей накопления нутриентов в продуктах растительного происхождения, исследование химического состава ягодного сырья, включающего содержание углеводов, аминокислот, витаминов, минеральных веществ, биологически активных веществ, адекватное потребление которых обеспечивает полноценное питание, позволяющее повысить иммунитет организма человека, устойчивость к различным заболеваниям [1].

В решении этих вопросов, особенно в весенний период, немаловажную роль играет ягодная продукция, к качеству которой потребители предъявляют более высокие требования. Земляника садовая (*Fragaria × ananassa* Duch.) – одна из наиболее распространенных ягодных культур в мире благодаря ранним срокам созревания, скороплодности, высокой урожайности, технологичности при возделывании [2, 3]. Наряду с высокими хозяйственно-ценными признаками важно изучение нутриентного состава (содержание пищевых веществ) ягод земляники, представленных макронутри-

ентами (углеводы, белки, жиры), используемыми организмом как источники энергии, и микронутриентами (витамины и минеральные вещества и др.), участвующими в жизнедеятельности организма человека [4]. По результатам исследований, выполненных в разных регионах страны, в ягодах земляники углеводы представлены глюкозой (2,4–2,8%), фруктозой (2,5–2,9%) и сахарозой (1,1–1,5%) [5, 6]. Ягоды обладают высоким антиоксидантным потенциалом, обусловленным содержанием витамина С, различных полифенолов, включая катехины [7–10]; они содержат достаточное количество пектиновых веществ (0,7%), органических кислот, минеральных солей (калия – 161 мг/100 г, кальция – 40 мг/100 г, магния – 18 мг/100 г, железа – 1200 мкг/100 г [6].

Ягоды земляники употребляются в пищу не только в свежем виде, но они также являются сырьем при производстве консервной продукции, в том числе продуктов с функциональной направленностью, ориентированных на обеспечение полноценного питания, профилактику заболеваний и повышение качества жизни населения. Об актуальности исследований, направленных на развитие технологий производства функциональных продуктов, свидетельствует ряд документов, принятых в Российской Федерации, последний из них – Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г., утвержденная 29 июня 2016 г.

Анализ оценки современного состояния решаемой проблемы показал, что исследования по комплексному изучению нутриентного состава ягод земляники как источника углеводов, аминокислот, витаминов, минеральных веществ, адекватное поступление которых обеспечивает полноценное питание, актуальны.

Цель работы – оценка ягод земляники с учетом сортовых особенностей по комплексу макро- и микронутриентов, определяющих их пищевую ценность, улучшающих структуру питания человека при употреблении в свежем виде и продуктов переработки.

Материал и методы

Работа выполнена на коллекции растений ФГБНУ СКФНЦСВВ, выращенных в ОПХ «Центральное» (Краснодар). Начиная с 2010 г. изучали более 50 сортов земляники (Белруби, Богота, Выставочная, Гера, Десна, Дочь Пурпуровой, Дукал, Женева, 50 Лет Октября, Зенкора, Зенга Зенгана, Зефир, Кама, Кардинал, Кимберли, Карина, Кубанская ранняя, Кубанская поздняя, Марышка, Найдена, Олимпия, Присвята, Санрайз, Тенира, Трубадур, Фаветта, Фейерверк, Эльвира, Чебурашка, Холидей, Моллинг Пегас, Роксана, Дарселект и т.д.), из которых в промышленных насаждениях при возделывании в условиях юга России наибольшее распространение получили 10 сортов зарубежной селекции разных сроков созревания (Азия, Альба, Ароза, Клери, Мармолада, Молинг Пандора, Онда, Хоней, Флоренс, Эльсанта) и 3 сорта селекции института (Нелли, Элегия, Таира), которые стали объектами исследований.

При проведении химико-технологической оценки ягод земляники определяли: растворимые сухие вещества по ГОСТ ISO 2173-2013 «Продукты переработки фруктов и овощей. Рефрактометрический метод определения растворимых сухих веществ»; фруктозу, сахарозу, глюкозу – методом капиллярного электрофореза, согласно СТО 00668034-025-2011 «Методы оценки массовой концентрации фруктозы, глюкозы и сахарозы в биологических объектах и продуктах переработки плодов и винограда посредством капиллярного электрофореза»; титруемые кислоты – ГОСТ ISO 750-2013 «Продукты переработки фруктов и овощей. Определение титруемой кислотности»; органические кислоты – по М 04-47-2012 «Продукция винодельческая, соковая, безалкогольная, слабоалкогольная и алкогольная, продукты пивоварения. Методика измерений массовой концентрации органических кислот и их солей методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель»; витамин С – по М 04-07-2010 «Продукты пищевые и сырье продовольственное. Методика измерений массовой доли витамина С флуориметрическим методом на анализаторе жидкости «Флюорат-02»; катехины, полифенолы, антоцианы, лейкоантоцианы – фотометрически [11]; пектиновые вещества – карбазольным методом в модификации Сапожниковой [12]; аминокислотный состав – методом, основанным на разделении анионных форм N-фенилтиокарбамид-производных аминокислот под действием электрического поля вследствие их различной электрофоретической подвижности, с помощью системы капиллярного электрофореза «Капель 105» (ООО «Люмэкс», Россия) [13]; ароматические вещества – методом газовой хроматографии на приборе «Кристалл 2000М» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) [14]; минеральные вещества – с помощью системы капиллярного электрофореза «Капель 104Т» (ООО «Люмэкс», Россия) [15]; твердость мякоти ягод определяли пенетрометром «Chatillon» (Ametek, США) с наконечником плоской формы 6 мм в диаметре [16]; дегустационную оценку проводили по ГОСТ 8756.1-79 «Продукты пищевые консервированные. Методы определения органолептических показателей, массы нетто или объема и массовой доли составных частей». Исследовали собранные в течение 3 лет (2017–2019 гг.) плоды 13 сортов, в двух повторностях.

Результаты и обсуждение

Впервые качественные показатели ягод новых интродуцированных сортов земляники, выращенных в условиях юга России, были изучены в 2016–2018 гг., когда использовался посадочный материал земляники типа фрига, завезенный из Италии [17]. В настоящее время освоены современные технологии выращивания посадочного материала и ягод земляники с применением капельного орошения, мульчирования пленкой, рисовой шелухой, соломой, использования некорневых

Таблица 1. Конвейер сроков созревания земляники

Table 1. The ripening time of strawberries

Сорт земляники Strawberry variety	Сроки созревания/Ripening period			
	май/may		июнь/june	
	II декада/decade II	III декада/decade III	I декада/decade I	II декада/decade II
Клери/Clery				
Альба/Alba				
Хоней/Honey				
Эльсанта/Elsanta				
Нелли*/Nellie*				
Азия/Asia				
Ароза/Arosa				
Мармолада/Marmolada				
Онда/Onda				
Элегия*/Elegiya*				
Таира*/Taira*				
Моллинг Пандора/Molling Pandora				
Флоренс/Florence				

Примечание. Здесь и в табл. 2–4, 7 и 8: * – сорта селекции ФГБНУ СКЗНИИСиВ.

Note. Here and in tables 2–4, 7, 8: * – varieties of own selection North Caucasian Federal Scientific Center of Horticulture, Viticulture, Wine-making.

обработок, стимулирующих закладку урожая, быстрый рост и созревание ягод. В связи с этим представляет интерес сравнение показателей качества ягод земляники, выращенных в одинаковых условиях с использованием отечественного посадочного материала (ОПХ им. К.А. Тимирязева), а также изучение ранее исследованных сортов земляники ввиду изменения технологии выращивания и получения новой информации по показателям качества ягод.

Период созревания исследуемых сортов земляники длится с мая до конца II декады июня, отбор проб проводили согласно срокам созревания (табл. 1).

Спрос потребителей земляники в первую очередь обоснован привлекательностью ягод, связанной с окраской, массой, формой ягод. Для исследованных сортов земляники характерна различная форма: овально-ко-

ническая – Мармолада, округло-коническая – Моллинг Пандора, Эльсанта, коническая – Клери, Хоней, Элегия, Таира, Нелли, удлинено-коническая – Альба.

Важными характеристиками ягод земляники являются масса и размер, а также твердость мякоти, что определяет конкурентоспособность продукции на потребительском рынке (табл. 2).

Наиболее крупные ягоды у сортов Альба, Мармолада, Флоренс, Азия, Ароза, Нелли с массой более 16 г, со средней высотой 35,6 мм и диаметром более 29,2 мм. От твердости ягод зависит их устойчивость к механическим повреждениям и, как следствие, товарный вид, транспортабельность и потребительские качества. Ягоды, имеющие высокую твердость мякоти, отмечена у сортов Мармолада, Альба, Ароза, а также Флоренс, Онда, Нелли.

Таблица 2. Средние технические показатели качества ягод земляники, 2017–2019 гг.

Table 2. Average technical indicators of the quality of strawberries, 2017–2019

Сорт/Variety	Твердость ягоды, г/мм ² Berry hardness, g/mm ²	Масса, г Weight, g	Размер, мм/Size, mm	
			высота/height	диаметр/diameter
Альба/Alba	369,0	18,3	40,3	34,6
Клери/Clery	287,3	13,5	32,5	29,2
Хоней/Honey	290,2	12,4	30,2	28,3
Азия/Asia	315,6	17,4	39,5	33,9
Ароза/Arosa	362,0	16,6	38,8	33,9
Мармолада/Marmolada	372,0	17,9	39,0	35,2
Онда/Onda	327,8	16,0	34,6	30,3
Моллинг Пандора/Molling Pandora	271,4	14,7	31,3	29,8
Флоренс/Florence	347,0	17,5	37,8	34,2
Эльсанта/Elsanta	262,8	13,2	31,6	30,1
Нелли*/Nellie*	329,6	16,9	37,9	32,8
Таира*/Taira*	289,5	16,0	35,2	36,0
Элегия*/Elegiya*	273,3	15,0	33,5	31,5

Таблица 3. Химический состав ягод земляники (2017–2019 гг.), %

Table 3. Chemical composition of strawberries, average values for 2017–2019, %

Помологический сорт <i>Pomological grade</i>	Растворимые сухие вещества <i>Soluble dry substances</i>	Сахара/Sugars			Кислотность <i>Acidity</i>	Сахарокислотный индекс <i>Sugar-acid index</i>
		глюкоза <i>glucose</i>	фруктоза <i>fructose</i>	сахароза <i>sucrose</i>		
Сорта раннего срока созревания/Varieties of early ripening						
Альба/ <i>Alba</i>	9,4	2,54	2,80	1,67	1,02	7,0
Клери/ <i>Clergy</i>	9,2	2,64	2,70	1,20	0,80	8,2
Хоней/ <i>Honey</i>	9,7	2,82	2,90	1,58	0,98	7,4
Сорта среднего срока созревания/Medium ripening varieties						
Азия/ <i>Asia</i>	10,2	2,81	2,90	1,99	1,00	7,7
Ароза/ <i>Arosa</i>	8,4	2,30	2,43	0,92	0,95	6,0
Мармолада <i>Marmolada</i>	8,8	2,49	2,60	1,61	1,20	5,5
Онда/ <i>Onda</i>	9,0	2,20	2,40	1,80	0,92	7,1
Эльсанта/ <i>Elsanta</i>	8,4	2,20	2,35	1,0	0,92	6,1
Сорта позднего срока созревания/Late ripening varieties						
Моллинг Пандора <i>Molling Pandora</i>	8,6	2,40	2,53	0,92	1,05	6,0
Флоренс/ <i>Florence</i>	9,5	2,70	2,81	1,40	0,93	7,5
Сорта селекции института/Institute breeding varieties						
Нелли*/ <i>Nellie*</i>	8,5	2,34	2,50	1,56	1,50	4,3
Таира*/ <i>Taira*</i>	11,0	2,92	2,98	2,40	0,87	9,5
Элегия*/ <i>Elegiya*</i>	7,8	2,16	2,29	1,45	0,88	6,7

Важным показателем, оказывающим влияние на привлекательность товарного вида, является цвет ягод, который, в зависимости от сорта, бывает красный (Таира, Элегия), ярко-красный (Альба, Клери, Эльсанта), интенсивно-красный (Мармолада, Хоней), темно-красный (Моллинг Пандора, Нелли).

Максимальным содержанием растворимых сухих веществ и сахаров отличаются сорта Таира, Азия, Хоней, Флоренс, Альба (табл. 3).

Органические кислоты должны ежедневно присутствовать в рационе питания, с их содержанием связано кислотно-щелочное равновесие в организме. Лидерами по содержанию органических веществ выступают ягоды и фрукты, в землянике их содержание различается в 2 раза в зависимости от сорта и варьирует от 0,80% (сорт Клери) до 1,50% (сорт Нелли). Высокая кислотность ягод земляники, более 1,0%, отмечена у сортов Нелли, Мармолада, Моллинг Пандора, Альба – ягоды этих сортов не рекомендуются в питании людей с повышенной кислотностью.

Органические кислоты на 80% представлены лимонной кислотой, в небольшом количестве содержатся яблочная (0,05–0,20%) и янтарная (0,02–0,10%) кислоты, совокупность которых придает ягодам своеобразный оригинальный вкус (рис. 1).

При употреблении земляники в свежем виде важное значение имеет вкус ягод, который связан со степенью зрелости и характеризуется величиной сахаро-кислотного индекса, варьирующего у исследуемых сортов от 4,3 (кислый вкус) до 9,5 (выраженно сладкий). Гармоничным вкусом за счет благоприятного сочетания сахаров и кислот отличаются ягоды сортов Клери, Азия, Флоренс.

Для ягод изучаемых сортов характерно невысокое накопление пектиновых веществ 0,60–0,79%, представленных протопектином и растворимым пектином. Выделены сорта с повышенным содержанием пектина: Мармолада (0,79%), Клери (0,77%), Альба (0,75%), Эльсанта (0,73%), Ароза (0,72%).

Ягоды земляники содержат биологически активные вещества, в том числе витамин С и катехины, являющиеся природными антиоксидантами и относящиеся к эссенциальным микронутриентам [18–20].

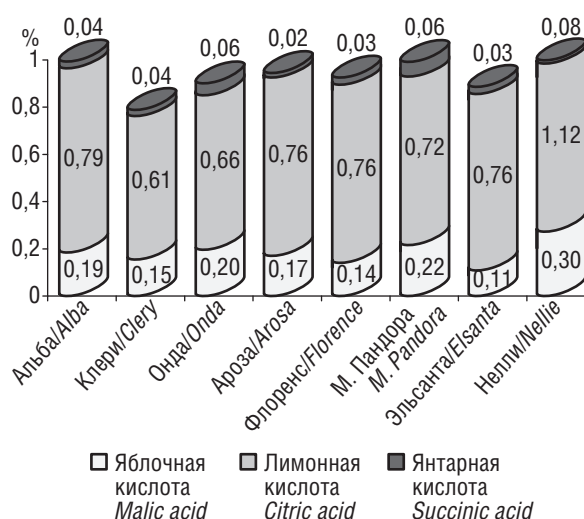


Рис. 1. Содержание органических кислот в ягодах земляники

Fig. 1. The content of organic acids in strawberries

Таблица 4. Содержание витамина С и полифенольных соединений в ягодах земляники (2018–2019 гг.), мг/100 г

Table 4. Content of vitamin C and polyphenolic compounds in strawberries, average values for 2018–2019, mg/100 g

Сорт Variety	Витамин С Vitamin C	Сумма полифенолов Total polyphenols	Катехины Catechins	Лейкоантоцианы Leuco-anthocyanins	Антоцианы Anthocyanins
Азия/Asia	48,8±0,5	470,3±2,4	108,8±0,9	128,1±1,2	88,2±0,8
Альба/Alba	57,9±0,3	374,5±1,8	95,4±1,0	137,6±0,9	68,8±1,0
Ароза/Arosa	63,8±0,4	478,0±2,0	100,2±1,1	145,2±1,1	81,5±1,1
Клери/Clery	59,4±0,3	326,1±1,3	72,8±1,1	106,6±1,0	78,8±1,0
Мармолада/Marmolada	67,8±0,2	320,0±1,4	80,4±0,9	156,9±1,3	85,8±0,9
Моллинг Пандора/Molling Pandora	61,6±0,4	376,4±1,9	96,0±1,2	92,3±0,9	85,2±1,1
Нелли*/Nellie*	54,6±0,4	385,2±2,0	96,8±1,0	118,6±0,8	88,8±0,9
Онда/Onda	61,3±0,2	472,4±1,9	74,1±1,1	166,1±1,0	72,2±1,1
Таира*/Taira*	64,7±0,3	350,2±1,8	97,2±1,0	120,3±1,1	79,9±1,0
Флоренс/Florence	62,3±0,2	480,0±2,0	108,0±1,3	166,1±1,0	86,4±1,0
Хоней/Honey	52,8±0,3	378,4±1,8	94,6±0,9	127,3±1,1	90,0±0,9
Элегия*/Elegiya*	55,4±0,4	328,5±1,9	43,2±1,0	130,1±1,0	51,5±0,8
Эльсанта/Elsanta	58,5±0,3	482,0±2,3	94,1±0,9	114,0±1,1	78,0±0,9
Среднее/Mean	59,1±0,3	401,7±1,9	89,3±1,0	131,5±1,0	79,6±0,9

Ягоды земляники являются богатым источником витамина С, содержание которого варьирует от 48,8 (сорт Азия) до 67,8 мг/100 г (сорт Мармолада) в зависимости от сортовых особенностей. Особую ценность по этому показателю представляют сорта Мармолада, Таира, Ароза, Флоренс, Моллинг Пандора, Одна, накапливающие свыше 60 мг/100 г. Полученные результаты превышают данные литературы о содержании витамина С в ягодах, выращенных в других регионах [20, 21].

Общее количество полифенолов в ягодах земляники варьирует от 320,0 (сорт Мармолада) до 482,0 мг/100 г (сорт Эльсанта). Они представлены в основном катехинами (43,2–108,8 мг/100 г), лейкоантоцианами (92,3–166,1 мг/100 г) и антоцианами (51,5–90,0 мг/100 г) (табл. 4).

Характерные различия сортов земляники проявляются в количественном содержании в плодах катехинов. Варьирование составляет от 54,8 мг/100г (сорт Мармолада) до 108,8,0 мг/100 г (сорт Азия). Следует выделить сорта Азия, Флоренс, Ароза с максимальным содержанием катехинов в 100 г ягод земляники, что позволяет удовлетворить суточную потребность организма человека в катехинах, которая согласно нормам, представленным в МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», составляет 100 мг/сут.

Все изучаемые сорта земляники накапливают антоцианы на уровне (более 50,0 мг/100 г), соответству-

Таблица 5. Аминокислотный состав ягод земляники (2017–2019 гг.), мг/100 г

Table 5. Amino acid composition of strawberries, average values for 2017–2019, mg/100 g

Аминокислота Amino acid	Сорт/Variety			
	Нелли/Nelly	Онда/Onda	Флоренс/Florence	Хоней/Honey
Незаменимые/Essential				
Валин/Valine	2,4±0,1	4,5±0,1	2,0±0,1	3,8±0,1
Лизин/Lysine	н/о	0,2±0,1	н/о	0,2±0,1
Лейцин/Leucine	2,2±0,1	0,5±0,2	1,4±0,1	9,4±0,2
Метионин/Methionine	20,9±0,2	10,9±0,1	16,4±0,3	н/о
Треонин/Threonine	72,6±2,4	11,6±0,3	36,5±0,4	79,1±0,5
Фенилаланин/Phenylalanine	0,3±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,9±0,1
Заменимые/Nonessential				
Аланин/Alanine	1,7±0,1	7,0±0,2	4,7±0,4	13,1±0,5
Аргинин/Arginine	4,5±0,1	0,9±0,1	1,5±0,2	19,7±0,6
Гистидин/Histidine	0,02±0,01	0,03±0,01	н/о	1,96±0,1
Глицин/Glycine	н/о	0,3±0,1	н/о	0,5±0,1
Серин/Serine	1,2±0,2	3,2±0,1	2,0±0,4	3,0±0,2
Пролин/Proline	23,0±0,4	16,5±0,2	15,9±1,1	3,0±0,5
Тирозин/Tyrosine	н/о	0,4±0,1	н/о	1,6±0,1
Всего/Total	128,82±0,4	56,23±0,1	80,6±0,3	136,26±0,4

Таблица 6. Содержание ароматических веществ в ягодах разных сортов земляники (2018–2019 гг.), мг/100 г

Table 6. The content of aromatic substances in berries of different varieties of strawberries, average values for 2018–2019, mg/100 g

Компонент <i>Component</i>	Альба <i>Alba</i>	Ароза <i>Arosa</i>	Нелли <i>Nelly</i>	Флоренс <i>Florence</i>	Эльсанта <i>Elsanta</i>	Клери <i>Clery</i>	Моллинг Пандора <i>Molling Pandora</i>
Альдегиды/Aldehydes							
Каприловый/ <i>Caprylic</i>	4,6±0,1	н/о	4,0±0,3	2,8±0,3	1,7±0,2	8,6±0,2	3,3±0,2
Ацетальдегид/ <i>Acetaldehyde</i>	1,6±0,1	1,8±0,5	0,6±0,4	2,0±0,5	2,5±1,1	5,0±1,4	3,3±0,1
Фурфурол/ <i>Furfural</i>	12,4±1,1	0,4±0,1	4,1±0,1	2,8±0,3	4,3±1,2	2,2±1,1	0,9±0,1
Всего/Total	18,6±0,4	2,2±0,4	8,7±0,2	7,6±0,4	8,5±0,8	15,8±0,8	7,5±0,1
Кетоны/Ketones							
Диацетил/ <i>Diacetyl</i>	0,8±0,1	1,6±0,3	0,6±0,2	0,1±0,1	0,6±0,4	1,0±0,1	0,2±0,1
Ацетонин/ <i>Acetoin</i>	0,5±0,1	1,0±0,8	0,7±0,1	1,0±0,1	1,0±0,3	1,1±0,1	0,7±0,1
Всего/Total	1,3±0,1	2,6±0,6	1,3±0,1	1,1±0,1	1,6±0,3	2,1±0,1	0,9±0,1
Многоатомные спирты/Polyhydric alcohols							
2,3-бутиленгликоль <i>2,3-butylene glycol</i>	1,9±0,4	0,7±0,4	0,4±0,2	0,7±0,2	1,4±0,5	2,0±0,8	1,5±0,1
1,3-бутиленгликоль <i>1,3-butylene glycol</i>	0,3±0,1	0,1±0,1	н/о	1,5±0,4	0,6±0,3	н/о	н/о
1,3-пропиленгликоль <i>1,3-propylene glycol</i>	0,9±0,2	н/о	0,6±0,1	0,4±0,1	0,3±0,2	н/о	н/о
Всего/Total	3,1±0,3	0,8±0,3	1,0±0,1	2,6±0,3	2,3±0,4	2,0±0,8	1,5±0,1
Эфиры/Ethers							
Этилацеталь/ <i>Ethyl acetal</i>	0,1±0,1	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Диэтиловый/ <i>Diethyl</i>	н/о	0,2±0,1	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Этилкаприлат/ <i>Ethyl caprylate</i>	н/о	0,2±0,1	н/о	0,1±0,2	0,2±0,1	0,4±0,2	0,2±0,1
Этилформиат/ <i>Ethyl formate</i>	1,5±0,1	2,2±0,3	1,5±0,1	н/о	1,0±0,1	0,8±0,5	0,1±0,1
Этилацетат/ <i>Ethyl acetate</i>	1,6±0,2	2,7±0,4	н/о	0,6±0,1	1,0±0,1	1,8±1,1	1,3±0,4
Этиллактат/ <i>Ethyl lactate</i>	н/о	н/о	н/о	0,6±0,1	н/о	0,8±0,2	0,4±0,5
Метилкапринат/ <i>Methyl caprate</i>	н/о	н/о	0,3±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,6±0,4	0,2±0,1
Метилкаприлат/ <i>Methyl caprylate</i>	0,1±0,1	0,2±0,1	0,6±0,1	0,5±0,2	0,1±0,1	0,5±0,3	0,1±0,1
Метилацетат/ <i>Methyl acetate</i>	н/о	н/о	н/о	0,9±0,2	н/о	5,3±0,2	1,3±0,1
Изобутилацетат/ <i>Isobutylacetate</i>	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	0,1±0,1	н/о
Всего/Total	3,3±0,1	5,5±0,2	2,4±0,1	2,9±0,2	2,5±0,1	10,3±0,4	3,6±0,2
Спирты/Alcohols							
Метанол/ <i>Methanol</i>	1,1±0,1	н/о	3,9±0,7	0,3±0,1	1,7±0,1	3,0±0,1	1,7±0,1
Этанол/ <i>Ethanol</i>	н/о	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	следы	следы
Изобутанол/ <i>Isobutanol</i>	0,2±0,1	н/о	н/о	0,1±0,1	0,2±0,1	0,4±0,2	0,1±0,1
1-пропанол/ <i>1-propanol</i>	0,3±0,1	н/о	н/о	0,2±0,1	0,5±0,2	0,2±0,1	0,2±0
1-амилол / <i>1-amylo</i>	0,1±0,1	н/о	н/о	0,4±0,1	н/о	0,3±0,1	0,3±0,2
1-гексанол/ <i>1-hexanol</i>	0,6±0,2	0,6±0	0,4±0,1	0,6±0,1	0,6±0,2	0,9±0,2	0,3±0,1
Изоамиловый/ <i>Isoamyl</i>	1,3±0,3	0,7±0,1	1,4±0,1	0,5±0,1	1,0±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1
Всего/Total	3,6±0,1	1,4±0,1	5,8±0,1	2,2±0,1	4,1±0,2	5,3±0,2	2,9±0,1
Кислоты/Acids							
Уксусная/ <i>Acetic</i>	16,3±1,2	7,9±1,6	15,6±1,0	15,0±1,4	15,5±0,6	6,1±1,2	7,4±1,1
Пропионовая/ <i>Propionic</i>	0,5±0,1	1,4±1,1	1,7±0,2	0,1±0,1	1,4±0,4	0,2±0,1	0,1±0,1
Изомасляная/ <i>Isobutyric</i>	0,1±0,1	0,3±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
Изовалериановая/ <i>Isovaleric</i>	0,1±0,1	0,5±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	0,6±0,2	0,3±0,1	0,3±0,2
Валериановая/ <i>Valeric</i>	0,1±0,1	н/о	0,2±0,1	н/о	н/о	0,2±0,1	0,1±0,1
Масляная/ <i>Butyric</i>	0,2±0,1	0,6±0,1	0,3±0,2	0,5±0,2	0,4±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
Всего/Total	17,3±1,0	10,7±0,8	18,2±0,2	15,9±0,1	18,1±0,3	7,2±0,6	8,3±0,6
Ароматические спирты/Aromatic alcohols							
Фенилэтанол/ <i>Phenylethanol</i>	0,4±0,2	1,3±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	1,4±0,1	1,1±0,1
Ионон / <i>Ionone</i>	н/о	0,2±0,1	н/о	н/о	0,2±0,1	н/о	н/о
Сумма ароматических веществ The sum of aromatic substances	47,6±0,6	24,7±0,4	38,5±0,1	33,5±0,2	38,4±0,3	44,1±0,3	25,8±0,2

н/о – не обнаружено.

н/о – not found.

Таблица 7. Минеральный состав ягод земляники (2017–2019 гг.), мг/100 г

Table 7. Mineral composition of strawberries, average values 2017–2019, mg/100 g

Сорт/Variety	Минеральные вещества, мг/100 г/Mineral substances, mg/100 g				
	K	Na	Ca	Mg	Fe
Азия/Asia	92,6±6,5	5,2±0,5	26,2±4,1	8,2±1,0	0,84±0,1
Альба/Alba	113,1±2,4	5,0±1,0	27,3±1,1	9,4±1,0	1,20±0,3
Ароза/Arosa	112,0±5,1	4,6±0,8	30,2±2,3	7,6±1,2	0,90±0,5
Клери/Clery	75,8±6,2	3,3±0,9	24,1±4,0	7,6±1,0	0,89±0,4
Мармолада/Marmolada	99,7±2,4	4,4±1,0	34,7±4,1	9,0±1,3	0,85±0,6
Моллинг Пандора/Molling Pandora	123,0±3,2	5,9±1,0	26,7±3,1	9,9±2,1	1,14±0,1
Нелли*/Nellie*	98,5±4,0	5,1±1,1	22,1±2,0	10,0±1,3	0,88±0,2
Онда/Onda	107,6±2,1	4,2±0,6	22,6±4,1	9,3±0,8	1,10±0,3
Таира*/Taira*	102,6±6,4	4,3±0,9	22,4±4,0	8,1±0,5	1,00±0,8
Флоренс/Florence	95,7±2,3	3,1±0,1	27,1±2,1	6,3±1,2	1,34±0,5
Хоней/Honey	107,8±6,7	3,5±0,2	30,8±1,1	10,3±2,4	0,85±0,6
Элегия*/Elegiya*	96,6±8,1	2,5±0,5	20,7±2,5	7,9±1,0	1,10±0,1
Эльсанта/Elsanta	72,1±6,1	3,3±0,8	27,5±5,0	10,3±1,1	0,90±0,2

ющем их адекватному уровню суточного потребления, согласно МР 2.3.1.1915-04 «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ», что позволяет рекомендовать ягоды для потребления в свежем виде, а также для заморозки и переработки на различные виды консервной продукции. Содержания антоцианов, обладающих высокой антиоксидантной активностью, варьировало от 51,5 мг/100 г (сорт Элегия) до 90,0 мг/100 г (сорт Хоней). Интенсивность окраски ягод связана с уровнем антоцианов: при накоплении более 80 мг/100 г наблюдается интенсивно красный цвет (у ягод сортов Хоней, Нелли, Азия, Флоренс).

В ягодах земляники идентифицировано 13–15 аминокислот в незначительных количествах из 20 базовых, причем количественное содержание обусловлено сортовыми особенностями. Плоды земляники не являются

источником белка, но в то же время содержат 6 незаменимых аминокислот (треонин, валин, метионин, лизин, лейцин, фенилаланин), а также 2 частично заменимых (аргинин и гистидин), которые дети до 6 лет обязательно должны получать с пищей. Наибольшее количество аминокислот (129–136 мг/100 г) обнаружено в ягодах земляники сортов Хоней, Нелли (табл. 5).

Вкус ягод земляники усиливается благодаря наличию ароматических веществ. Ароматические вещества ягод изучаемых сортов земляники представляют комбинацию различных соединений в количестве от 24,7 до 47,6 мг/100 г с преобладанием кислот и спиртов (40–60%), а также альдегидов и кетонов (табл. 6). Тонкий аромат мякоти и фруктово-цветочные тона ягодам придают простые и сложные эфиры. Наиболее ароматные ягоды земляники сортов Альба и Клери раннего срока созревания.

Таблица 8. Сорта земляники, рекомендуемые для производства различных видов консервной продукции

Table 8. Strawberry varieties recommended for the production of various types of canned products

Сорт/Variety	Вид переработки/Processing type			
	варенье/jam	джем/marmalade	цукаты/candied fruit	заморозка/frozen
Азия/Asia				
Альба/Alba				
Ароза/Arosa				
Клери/Clery				
Мармолада/Marmolada				
Моллинг Пандора Molling Pandora				
Нелли*/Nellie*				
Онда/Onda				
Таира*/Taira*				
Флоренс/Florence				
Хоней/Honey				
Элегия*/Elegiya*				
Эльсанта/Elsanta				

Содержание макроэлементов и железа в ягодах земляники, выращенной в условиях юга России, представлено в табл. 7.

По результатам исследований, ягоды земляники накапливают железо до 1,34 мг/100 т.

Земляника является первой ягодой в сезоне, которая используется для приготовления различных видов консервной продукции (табл. 8).

Учитывая сохранность биологически активных веществ, высоко востребованы замороженные ягоды земляники, которые могут быть альтернативой свежей земляники в питании в зимний период. Пригодны для заморозки по комплексу показателей (криорезистентность, окраска ягод, биохимическая и дегустационная оценка) сорта Мармолада, Флоренс, Альба, Ароза, Нелли, Онда как наиболее полно сохраняющие исходное качество ягод после дефростации, имеющих низкую сокоотдачу (потеря сока при дефростации – 4,5–7,3%) и высокую дегустационную оценку (4,7–4,9). У данных сортов темно-окрашенная ягода сохраняется на 94,5–97,8% от исходного цвета, что очень важно при оценке товарного вида ягод после дефростации.

Проведенные испытания по заморозке данных сортов земляники свидетельствуют о незначительном снижении пищевой ценности ягод после дефростации: потери растворимых сухих веществ в среднем составляют 2%, витамина С – 15%, катехинов и антоцианов – 7–8%. По вкусовым достоинствам и пищевой ценности замороженные ягоды земляники рекомендуемых сортов после дефростации близки к свежим и содержат в 100 г: 55–65 мг витамина С, 85–105 мг катехинов, 65–80 мг антоцианов, что обеспечивает суточную потребность организма человека в этих биологически активных веществах в зимний период.

Для оценки возможности использования сортов земляники в консервной промышленности были выбраны следующие виды переработки: варенье, как широко распространенный продукт, в котором максимально проявляются технологические качества ягод, и цукаты, выработанные по новой, разработанной нами технологии (патент № 9199862), в которых содержание сухих веществ в сравнении с традиционно вырабатываемой продукцией снижено в 2 раза (до 35%). Цукаты из ягод земляники могут стать альтернативой свежему продукту. Цукаты, выработанные из рекомендуемых сортов (Альба, Ароза, Мармолада, Нелли, Онда), имеют плотный объемный вид благодаря сортовым особенностям сырья, хорошие вкусовые качества, содержат в среднем более 2% органических кислот, в 100 г до 30 мг витамина С, 62,2–96,0 мг катехинов и 38,5–62,0 мг антоцианов.

Превосходные вкусовые качества имеет варенье из сортов земляники Ароза, Мармолада, Флоренс, Нелли, Эльсанта и Клери, где также сохраняется высокий уровень содержания биологически активных веществ. Так, в 100 г варенья, приготовленного с использованием рекомендуемых сортов, содержание витамина С составляет 18–25 мг, катехинов – 40–65 мг, антоцианов – 35–50 мг.

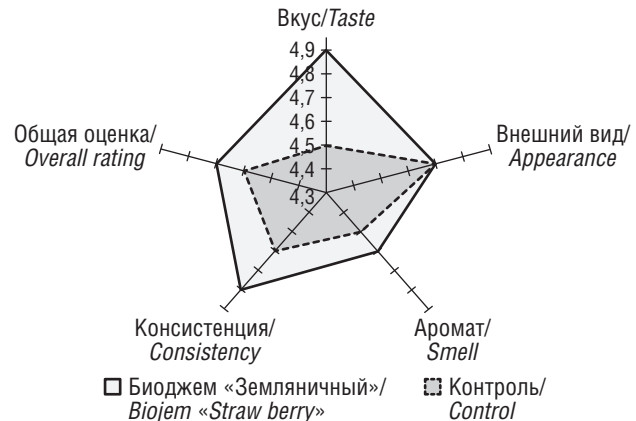


Рис. 2. Дегустационная оценка консервов «Биоджем «Земляничный»»

Fig. 2. Tasting assessment of canned food «Biojem «Strawberry»

При сравнении пищевой ценности продуктов, получаемых из земляники, наиболее ценными являются замороженные ягоды – сохранность витаминов составляет 70–80%, затем цукаты и менее ценные – варенье.

Исследованный химический состав ягод земляники позволяет рекомендовать ее в качестве основного сырья при разработке рецептур новых видов консервов, увеличить пищевую ценность которых позволит целенаправленный выбор сортов земляники в сочетании с использованием биологически активных добавок разной функциональной направленности. Так, для создания нового вида консервной продукции «Биоджем «Земляничный»» нами предложено в качестве основного сырья использовать высоковитаминные ягоды земляники сортов Мармолада, Моллинг Пандора, Флоренс, Эльсанта, Таира. Обогащение пектиновыми веществами, витамином Р осуществляли за счет введения в рецептуру порошка из вторичного сырья при переработке яблок и порошка из виноградной выжимки, полученных с применением новых технологических решений (патент РФ № 2516257; патент РФ № 2687224), а для корректировки аминокислотного, минерального состава использовали натуральный биокорректор, полученный из одноклеточных микроорганизмов (дрожжей) [22]. Проведенная дегустационная оценка нового вида консервов подтвердила более высокую общую оценку по сравнению с контролем (рис. 2).

Заключение

Таким образом, на основе выполненных исследований выделены перспективные сорта земляники, возделываемой в условиях юга России, характеризующиеся высоким содержанием комплекса биологически активных веществ, которые представляют ценность как при употреблении в свежем виде, так и в замороженном, а также при производстве цукатов, консервной продукции.

Сведения об авторах

ФГБНУ СКФНЦСВВ (Краснодар, Российская Федерация):

Причко Татьяна Григорьевна (*Tatiana G. Prichko*) – доктор сельскохозяйственных наук, профессор, заведующий лабораторией хранения и переработки плодов и ягод

E-mail: prichko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5153-8482>

Дрофичева Наталья Васильевна (*Natalia V. Droficheva*) – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории хранения и переработки плодов и ягод

E-mail: droficheva.nata@icloud.com

<https://orcid.org/0000-0003-1552-159X>

Смелик Татьяна Леонидовна (*Tatiana L. Smelik*) – младший научный сотрудник лаборатории хранения и переработки плодов и ягод

E-mail: t-smelik@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6383-2224>

Карпушина Марина Владимировна (*Marina V. Karpushina*) – кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник лаборатории хранения и переработки плодов и ягод

E-mail: markarp@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2459-8145>

Литература

1. Тутельян В.А., Велков А.И., Разумов А.Н. и др. Научные основы здорового питания. Москва, 2010. 816 с.
2. Причко Т.Г., Германова М.Г., Смелик Т.Л. Товарные качества и химический состав ягод земляники селекции СКФНЦСВВ // Плодоводство и виноградарство Юга России (электронный журнал). 2019. № 58 (4). С. 104–113. DOI: <http://doi.org/10.30679/2219-5335-2019-4-58-104-113>
3. Подорожный В.Н., Гореликова О.А. Критерии и параметры выбора сортов земляники для интенсивных технологий ее возделывания в Краснодарском крае // Плодоводство и ягодоводство России. 2014. Т. 40. № 2. С. 176–183.
4. Fecka I., Nowicka A., Sokół-Łętowska A. The effect of strawberry ripeness on the content of polyphenols, cinnamates, L-ascorbic and carboxylic acids // J. Food Compos. Anal. 2021. Vol. 95. Article ID 103669. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103669>.
5. Лукьянчук И.В., Жбанова Е.В. Биологически активный комплекс плодов земляники // Плодоводство. 2017. № 29. С. 150–157.
6. Причко Т.Г., Яковенко В.В., Германова М.Г. Сортные различия химического состава ягод земляники Краснодарского края // Плодоводство и ягодоводство России. 2011. № XXVII. С. 209–219.
7. Shan C., Zhang H., Zhang Y., Zhou H. Lanthanum nitrate regulates the content of vitamin C through its biosynthesis, regeneration and degradation in the fruit of strawberry // Scientia Horticulturae. 2017. Vol. 224. P. 102–108. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scienta.2017.06.003>
8. Nowicka A., Kucharska A., Sokol-Letowska A., Fecka I. Comparison of polyphenol content and antioxidant capacity of strawberry fruit from 90 cultivars of *Fragaria ananassa* Duch // Food Chem. 2019. Vol. 270. P. 32–46. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.015>
9. Pennington J., Fisher R. Food component profiles for fruit and vegetable subgroups // J. Food Compos. Anal. 2010. Vol. 23. P. 411–418. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jfca.2010.01.008>
10. Asensi-Fabado M., Munne-Bosch S. Vitamins in plants: occurrence, biosynthesis and antioxidant function // Trends Plant Sci. 2010. Vol. 15, N 10. P. 582–591. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tplants.2010.07.003>
11. Причко Т.Г., Чалая Л.Д., Германова М.Г., Смелик Т.Л. Модификационная методика определения общих полифенолов в плодах, ягодах и продуктах переработки // Методическое и аналитическое обеспечение исследований по садоводству: сборник научных трудов. Краснодар: Северо-Кавказский федеральный научный центр садоводства, виноградарства, виноделия, 2010. С. 260–263.
12. Определение пектиновых веществ колориметрическим методом // Методика государственного сортоиспытания сельскохозяйственных культур. Москва: Колос, 1988. С. 115–120.
13. Аналитическое определение аминокислот // Брыкалов А.В., Якуба Ю.Ф. и др. Современные методы выделения и исследования биологически активных веществ и микроорганизмов: монография. Краснодар: КубГАУ, 2013. С. 40–46.
14. Газо-хроматографическое определение летучих компонентов продукции // Брыкалов А.В., Якуба Ю.Ф. и др. Современные методы выделения и исследования биологически активных веществ и микроорганизмов: монография. Краснодар: КубГАУ, 2013. С. 60–79.
15. Якуба Ю.Ф., Кузнецова А.П. Методы определения концентрации катионов и анионов, фенольных соединений в спиртосодержащих растворах с помощью метода высокоэффективного капиллярного электрофореза // Методическое и аналитическое обеспечение исследований по садоводству: сборник научных трудов. Краснодар, 2010. 300 с.
16. Методическое и аналитическое обеспечение исследований по садоводству / СКЗНИИСИВ; редкол.: Е.А. Егоров и др. Краснодар, 2010. 310 с.
17. Причко Т.Г., Германова М.Г., Смелик Т.Л. Использование земляники в технологии получения новых видов консервной продукции функционального назначения // Плодоводство и виноградарство Юга России [Электронный ресурс]. 2018. № 52 (4). С. 85–95. DOI: <http://doi.org/10.30679/2219-5335-2018-4-52-85-95>
18. Причко Т.Г., Германова М.Г. Химико-технологическая оценка сортов земляники разных сроков созревания // Вестник РАСХН. 2011. № 6. С. 78–81.
19. Kahkonen M.P., Hopia A.I., Heinonen M. Berry phenolics and their antioxidant activity // J. Agric. Food Chem. 2001. Vol. 49, N 8. P. 4076–4082. DOI: <http://doi.org/10.1021/jf010152t>
20. Акимов М.Ю., Жбанова Е.В., Макаров В.Н., Перова И.Б. и др. Пищевая ценность плодов перспективных сортов земляники // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 2. С. 64–72. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10019>
21. Акимов М.Ю., Жбанова Е.В., Лукьянчук И.В., Лыжин А.С., Мионов А.М. Характеристика сортового фонда земляники по химическому составу и антиоксидантной ценности плодов в условиях Центрально-черноземного района // Вестник КрасГАУ. 2019. № 1 (142). С. 56–60.
22. Кудряшева А.А. Новые биотехнологии и натуральные биокорректоры Москва: Пищепромиздат, 2007. 384 с.

References

1. Tutelyan V.A., Velkov A.I., Razumov A.N., et al. Scientific foundations of healthy nutrition. Moscow, 2010: 816 p. (in Russian)
2. Prichko T.G., Germanova M.G., Bolovik T.L. Commercial qualities and chemical composition of strawberries of the SKFNCSVV selection. *Plodovodstvo i vinogradarstvo Yuga Rossii (elektronniy zhurnal)* [Fruit Growing and Viticulture of South Russia (electronic journal)]. 2019; 58 (4): 104–13. DOI: <http://doi.org/10.30679/2219-5335-2019-4-58-104-113> (in Russian)
3. Podorozhny V.N., Gorelikova O.A. Criteria and parameters for the selection of strawberry varieties for intensive technologies of its cultivation in the Krasnodar Territory. *Plodovodstvo i yagodovodstvo Rossii* [Fruit and Berry Growing in Russia]. 2014; 40 (2): 176–83. (in Russian)
4. Fecka I., Nowicka A., Sokół-Lętowska A. The effect of strawberry ripeness on the content of polyphenols, cinnamates, L-ascorbic and carboxylic acids. *J Food Compos Anal.* 2021; 95: 103669. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103669>.
5. Lukyanchuk I.V., Zhanova E.V. Biologically active complex of strawberry fruits. *Plodovodstvo* [Fruit Growing]. 2017; (29): 150–7. (in Russian)
6. Prichko T.G., Yacovenko V.V., Germanov M.G. Grade differences in the chemical composition of strawberry berries of the Krasnodar Territory. *Plodovodstvo i yagodovodstvo Rossii* [Fruit and Berry Growing in Russia]. 2011; XXVII: 209–19. (in Russian)
7. Shan C., Zhang H., Zhang Y., Zhou H. Lanthanum nitrate regulates the content of vitamin C through its biosynthesis, regeneration and degradation in the fruit of strawberry. *Scientia Horticulturae.* 2017; 224: 102–8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.scienta.2017.06.003>
8. Nowicka A., Kucharska A., Sokol-Letowska A., Fecka I. Comparison of polyphenol content and antioxidant capacity of strawberry fruit from 90 cultivars of *Fragaria* 'ananassa Duch. *Food Chem.* 2019; 270: 32–46. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.015>
9. Pennington J., Fisher R. Food component profiles for fruit and vegetable subgroups. *J Food Compos Anal.* 2010; 23: 411–8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jfca.2010.01.008>
10. Asensi-Fabado M., Munne-Bosch S. Vitamins in plants: occurrence, biosynthesis and antioxidant function. *Trends Plant Sci.* 2010; 15 (10): 582–91. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tplants.2010.07.003>
11. Prichko T.G., Chalaya L.D., Germanova M.G., Smelik T.L. Modification procedure for determining common polyphenols in fruits, berries and processing products. In: *Methodological and Analytical Support of Horticulture Research: Collection of scientific papers.* Krasnodar, 2010: 260–3. (in Russian)
12. Determination of pectin substances by colorimetric method. In: *Method of State Variety Testing of Agricultural Crops.* Moscow: Kolos, 1988: 115–20. (in Russian)
13. Analytical determination of amino acids. In: Brykalov A.V., Yakuba Yu.F., et al. *Modern methods of isolation and research of biologically active substances and microorganisms: monograph.* Krasnodar: KubGAU, 2013: 40–6. (in Russian)
14. Gas-chromatographic determination of volatile components of products. In: Brykalov A.V., Yakuba Yu.F., et al. *Modern methods of isolation and research of biologically active substances and microorganisms: monograph.* Krasnodar, KubGAU, 2013: 60–79. (in Russian)
15. Yakuba Yu.F., Kuznetsova A.P. Methods of determining the concentration of cations and anions, phenolic compounds in alcohol-containing solutions using the method of high-efficiency capillary electrophoresis. In: *Methodological and Analytical Support of Research on Horticulture: Collection of scientific papers.* Krasnodar, 2010: 300 p. (in Russian)
16. *Methodological and Analytical Support for Horticulture Research.* SKZNIISiV; editorial: E.A. Egorov, et al. Krasnodar, 2010: 310 p. (in Russian)
17. Prichko T.G., Germanova M.G., Bolik T.L. Use of strawberries in the technology of production of new types of canned products of functional purpose. *Plodovodstvo i vinogradarstvo Yuga Rossii (elektronniy zhurnal)* [Fruit Growing and Viticulture of South Russia (electronic journal)]. 2018; 52 (4): 85–95. (in Russian)
18. Prichko T.G., Germanova M.G. Chemical and technological assessment of strawberry varieties of different maturation dates. *Journal Vestnik RASKhN* [Bulletin of the RASKhN]. 2011; (6): 78–81. (in Russian)
19. Kahkonen M.P., Hopia A.I., Heinonen M. Berry phenolics and their antioxidant activity. *J Agric Food Chem.* 2001; 49 (8): 4076–82. DOI: <http://doi.org/10.1021/jf010152t>
20. Akimov M.Y., Zhanova E.V., Makarov V.N., Perova I.B., et al. Nutritional value of fruits of promising varieties of strawberries. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (2): 64–72. (in Russian)
21. Akimov M.Yu., Zhanova E.V., Luk'yanchuk I.V., Lyzhin A.S., Mironov A.M. Characteristics of the strawberry varietal stock by chemical composition and antioxidant value of fruits in the conditions of the Central chernozem region. *Vestnik KrasGAU* [Bulletin of the KrasGAU]. 2019; 1 (142): 56–60. (in Russian)
22. Kudryasheva A.A. *New biotechnologies and natural biocorrectors.* Moscow: Pishchepromizdat, 2007: 384 p. (in Russian)

Для корреспонденции

Карнажицкая Татьяна Дмитриевна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией методов жидкостной хроматографии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Адрес: 614045, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82
Телефон: (342) 233-10-37
E-mail: tdkarn@fcrisk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6768-0045>

Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зеленкин С.Е., Зорина А.С.

Анализ фталатов в продуктах для питания детей раннего возраста методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии

Phthalate analysis in foods for young children using LC-MS method

Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zelenkin S.E., Zorina A.S.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, г. Пермь, Российская Федерация

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 614045, Perm, Russian Federation

Фталаты – сложные эфиры фталевой кислоты, относятся к стойким органическим загрязнителям окружающей среды. Широкое применение фталаты нашли в качестве пластифицирующих добавок в производстве полимерных изделий промышленного, бытового, пищевого и медицинского назначения. Повсеместное присутствие фталатов подтверждается результатами исследований объектов окружающей среды, питьевой воды и пищевой продукции. В связи с неблагоприятным воздействием фталатов на здоровье актуальным является контроль их содержания в пищевой продукции, в том числе в продуктах для питания детей раннего возраста как одном из основных источников поступления фталатов в организм.

Цель исследований – определение содержания фталатов в продукции для питания детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) и гигиеническая оценка содержания фталатов в исследованных продуктах.

Материал и методы. Определено содержание фталатов (C₁–C₈) в сухих продуктах для питания детей раннего возраста: молочной каше, безмолочной каше, адаптированной молочной смеси, молочном напитке – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ/МС-МС).

Результаты. Установлено присутствие 7 из 9 фталатов, анализируемых в диапазоне концентраций от 0,003 до 0,199 мг/кг. Приоритетными загряз-

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зеленкин С.Е., Зорина А.С. Анализ фталатов в продуктах для питания детей раннего возраста методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 128–137. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-128-137>

Статья поступила в редакцию 22.12.2020. Принята в печать 11.03.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Ulanova T.S., Karnazhitskaya T.D., Zelenkin S.E., Zorina A.S. Phthalate analysis in foods for young children using LC-MS method. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 128–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-128-137> (in Russian)

Received 22.12.2020. Accepted 11.03.2021.

нителеями являются диэтилфталат, обнаруженный в концентрациях от 0,046 до 0,199 мг/кг в 100% образцов, и ди(2-этилгексил)фталат, присутствующий в 75% образцов в концентрациях от 0,011 до 0,115 мг/кг. В небольших количествах во всех образцах обнаружены дипропилфталат – 0,004–0,055 мг/кг и дигексилфталат – 0,006–0,062 мг/кг. Концентрации дибутилфталата обнаружены на уровне нижнего предела определения – 0,005–0,007 мг/кг в единичных пробах. Максимальное суммарное содержание фталатов определено в молочной и безмолочной кашах. Оценка риска здоровью, формируемого поступлением фталатов в организм с молочными и безмолочными кашами, адаптированными молочными смесями и молочными напитками, при сравнении суточного потребления индивидуальных фталатов с рекомендуемыми референтными дозами при хроническом пероральном поступлении показала, что превышений допустимых уровней риска не установлено.

Заключение. Максимальное загрязнение по сумме фталатов установлено для молочной и безмолочной каш. Приоритетными загрязнителями в исследованных образцах являются диэтилфталат и ди(2-этилгексил)фталат. Рассчитанные для каждого продукта для питания детей коэффициенты опасности, а также индексы опасности при употреблении всех продуктов совместно не превышают допустимые значения, что свидетельствует о приемлемом риске здоровью населения.

Ключевые слова: фталаты, продукты для питания детей раннего возраста, хромато-масс-спектрометрия, оценка риска здоровью

Phthalates are esters of phthalic acid, which are persistent organic pollutants of the environment. Phthalates are widely used as plasticizing additives in the production of polymer products for industrial, domestic, food and medical purposes. The ubiquitous presence of phthalates is confirmed by the results of studies of environmental objects, drinking water, and foodstuffs. In connection with the adverse effects of phthalates on health, it is important to control their content in foodstuffs, including baby food, as one of the main sources of phthalates.

The aim of the research was to determine the phthalate content in baby food products (from 0 to 3 years) and to assess it from the hygienic point of view.

Material and methods. The results of the analysis of phthalates (C₁–C₈) in the dehydrated baby food products (milk porridge, dairy-free porridge, adapted milk formula, milk drink) by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS-MS) are presented.

Results. The presence of 7 phthalates out of 9 analyzed in the concentration range from 0.003 to 0.199 mg/kg was established. The priority contaminants were diethyl phthalate, determined at concentrations ranging from 0.046 to 0.199 mg/kg in 100% of samples, and bis(2-ethylhexyl)phthalate, present in 75% of samples in concentrations ranging from 0.011 to 0.115 mg/kg. Dipropyl phthalate (0.004–0.055 mg/kg) and dihexyl phthalate (0.006–0.062 mg/kg) were found in low concentrations in all samples. Dibutyl phthalate was found at the lower limit of determination – 0.005–0.007 mg/kg. The maximum phthalate content was established in milk and dairy-free porridges. Health risk assessment formed by phthalate intake from milk and dairy-free porridges, adapted milk formula and milk drink, when comparing the daily intake of individual phthalates with recommended reference doses for chronic per os intake, showed that no exceeding of permissible risk levels was found.

Conclusion. The maximum phthalate contamination is set for milk porridge and dairy-free porridge. The priority pollutants in the studied samples are diethyl phthalate and bis(2-ethylhexyl)phthalate. The danger coefficient calculated for each baby food product, as well as hazard indices for the consumption of all products together, do not exceed the permissible values, which indicates an acceptable risk to public health.

Keywords: phthalates, baby food products, chromatography-mass spectrometry, health risk assessment

Продовольственная безопасность является одним из главных направлений обеспечения национальной безопасности страны¹. Производство качественной и безопасной для здоровья пищевой продукции должно

соответствовать установленным санитарно-эпидемиологическим, ветеринарным и иным требованиям. Контаминация пищевой продукции может быть связана с процессом производства, синтезом новых химических

¹ Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации. Утв. Указом Президента РФ от 21.01.2020 № 20.

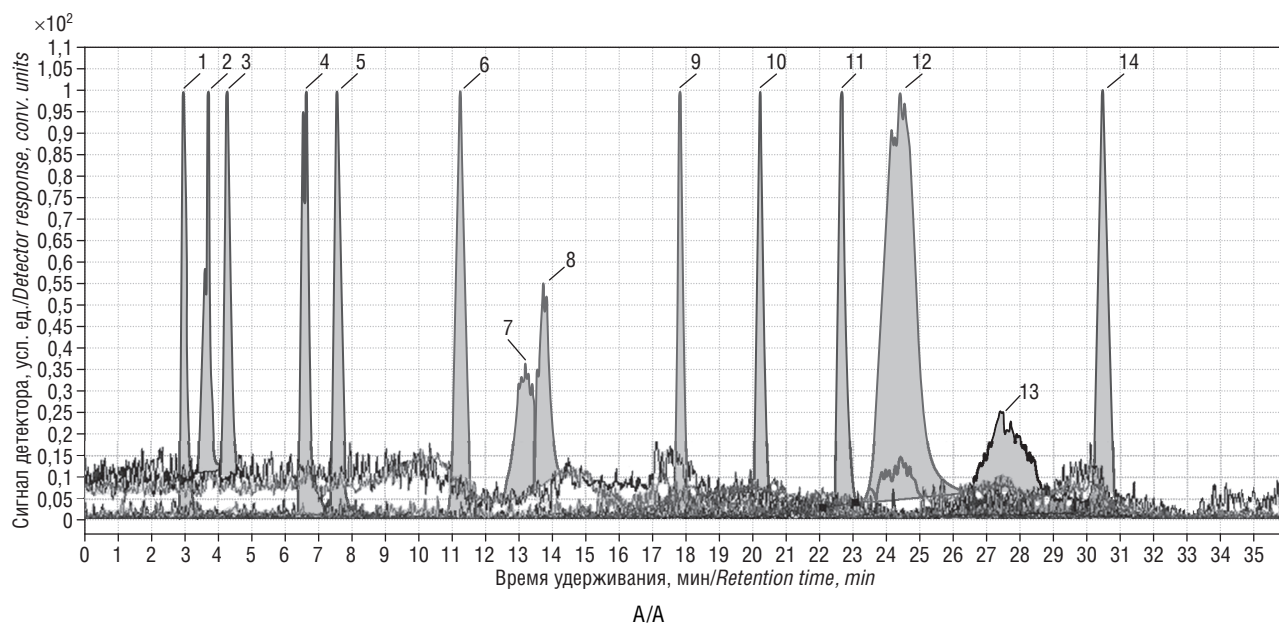
веществ и биологических агентов, напрямую включаемых в продукцию или контактирующих с ней, а также с вторичным загрязнением пищевых продуктов [1, 2].

Фталаты – пластификаторы полимерных материалов (поливинилхлорида, поливинилацетата, полистирола, резины, каучука), являющихся сырьем для производства товаров бытового, в том числе пищевого, назначения [3]. Загрязнение пищевой продукции фталатами может происходить в процессе производства, в результате миграции из упаковки при хранении и реализации готовой продукции, использовании загрязненного сырья [2, 4].

Являясь эндокринными дизрапторами, фталаты нарушают деятельность эндокринной системы, способствуют возникновению различных гормонозависимых заболеваний [5], способны вызывать аллергические реакции, заболевания печени, почек и репродуктивных органов, при пренатальном воздействии оказывают негативное влияние на психическое, моторное и поведенческое развитие детей [6–8].

По данным зарубежных исследований, фталаты обнаружены в грудном молоке и продуктах для питания детей раннего возраста (от 0 до 3 лет), готовых к употреблению (жидких) и сухих, в том числе в адаптированных молочных смесях, предназначенных для вскармливания детей с первых дней жизни до 6 мес,

и пищевой продукции, предназначенной для прикорма. Определение содержания фталатов в продуктах для питания детей раннего возраста, проведенное методами газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием и другими методами, показало присутствие фталатов на уровне от 0,001 до 10,2 мг/кг [9–16]. Опубликованы данные о содержании фталатов в сухих смесях для искусственного вскармливания детей (адаптированные молочные смеси для детей первого года жизни), производимых в странах Европы, Америки, Канады и Азии ($n=27$). Дибутилфталат (ДБФ) и ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ) были обнаружены в 100% образцов в диапазоне концентраций соответственно 0,015–0,077 и 0,034–0,281 мг/кг. Максимальное содержание ДЭГФ обнаружено в образцах, произведенных в Турции (0,281 мг/кг), Японии (0,218 мг/кг), Великобритании (0,180 мг/кг) и Таиланде (0,172 мг/кг). Максимальная концентрация ДБФ определена в образцах из Японии (0,077 мг/кг) и Индонезии (0,032 мг/кг). Для оценки риска воздействия фталатов на организм детей, получающих смеси в качестве единственного источника питания в первые месяцы жизни, авторы рассчитали суточное потребление ДЭГФ и ДБФ за счет молочных смесей турецкого и японского производства, которые содержали

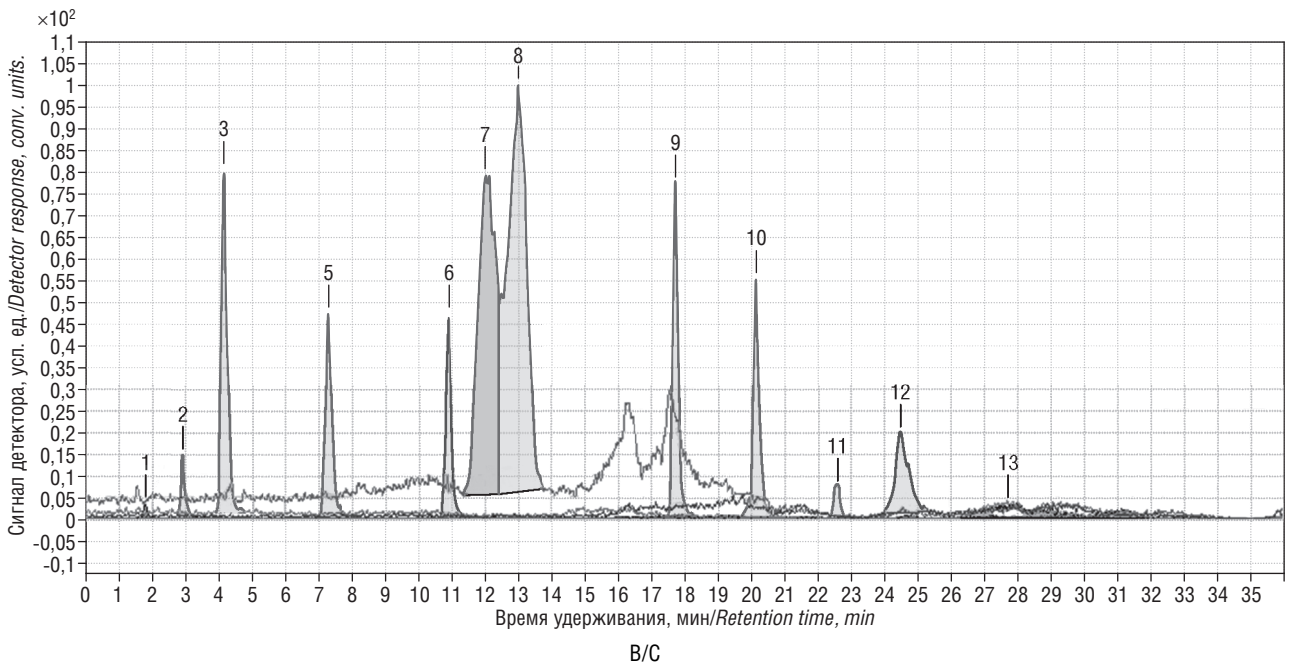
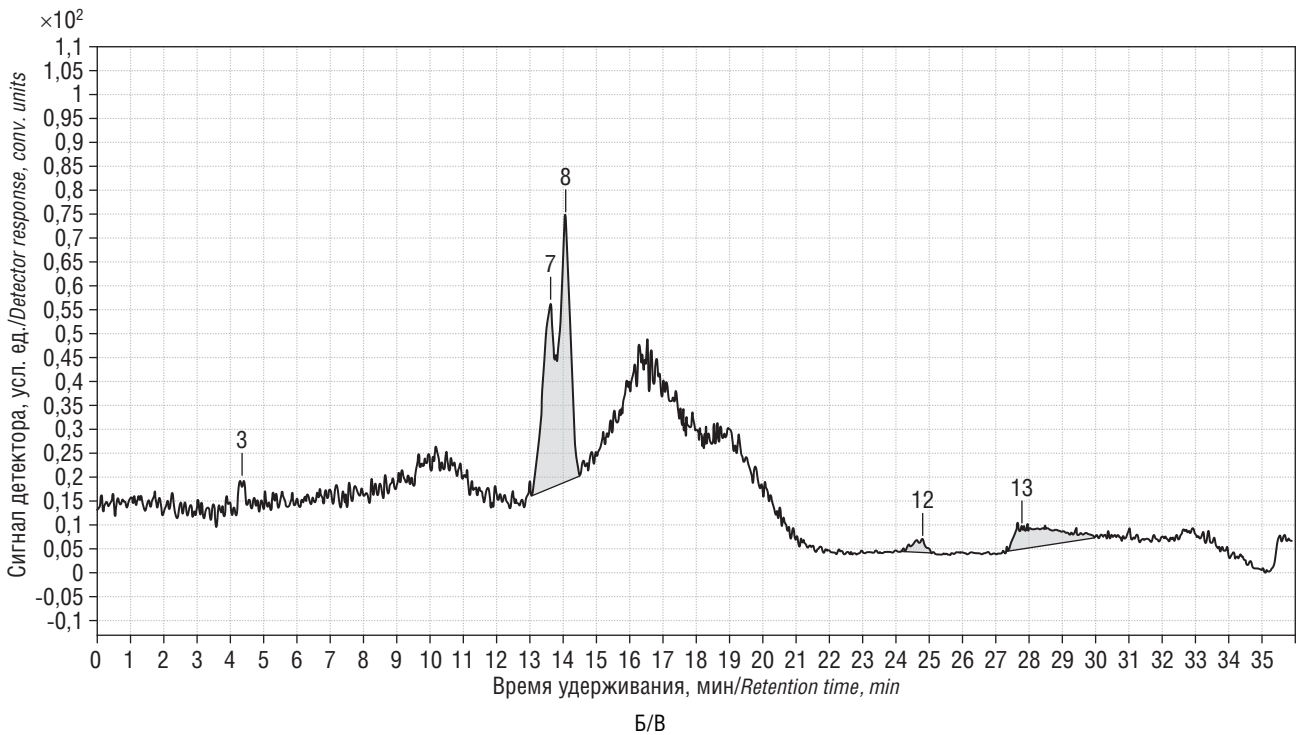


(Начало) Хроматограммы, полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, стандартного раствора 14 фталатов (концентрация фталатов 0,001–0,005 мкг/мл) (А)

1 – диметилфталат; 2 – диметилтерефталат; 3 – диэтилфталат; 4 – диэтилтерефталат; 5 – дипропилфталат; 6 – бензилбутилфталат; 7 – диизобутилфталат; 8 – дибутилфталат; 9 – дипентилфталат; 10 – дигексилфталат; 11 – дигептилфталат; 12 – ди(2-этилгексил)фталат; 13 – диизононилфталат; 14 – динонилфталат.

(Part 1) High-performance liquid chromatography/mass spectrometry chromatograms of a standard solution of 14 phthalates (phthalate concentration 0,001–0,005 µg/ml) (A)

1 – dimethyl phthalate; 2 – dimethyl terephthalate; 3 – diethyl phthalate; 4 – diethyl terephthalate; 5 – dipropyl phthalate; 6 – benzylbutyl phthalate; 7 – diisobutyl phthalate; 8 – dibutyl phthalate; 9 – dipentyl phthalate; 10 – dihexyl phthalate; 11 – diheptyl phthalate; 12 – bis(2-ethylhexyl) phthalate; 13 – diisononyl phthalate; 14 – dinonyl phthalate.



(Окончание) Хроматограммы, полученные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии холостой пробы (ацетонитрильный экстракт) (Б) и образца безмолочной каши для питания детей раннего возраста (В)

1 – диметилфталат; 2 – диметилтерефталат; 3 – диэтилфталат; 4 – диэтилтерефталат; 5 – дипропилфталат; 6 – бензилбутилфталат; 7 – диизобутилфталат; 8 – дибутилфталат; 9 – дипентилфталат; 10 – дигексилфталат; 11 – дигептилфталат; 12 – ди(2-этилгексил)фталат; 13 – диизононилфталат; 14 – динонилфталат.

(Part 2) High-performance liquid chromatography/mass spectrometry chromatograms of a standard solution a blank sample (acetonitrile extract) (B) and a sample of dairy-free porridge for infants (C)

1 – dimethyl phthalate; 2 – dimethyl terephthalate; 3 – diethyl phthalate; 4 – diethyl terephthalate; 5 – dipropyl phthalate; 6 – benzylbutyl phthalate; 7 – diisobutyl phthalate; 8 – dibutyl phthalate; 9 – dipentyl phthalate; 10 – dihexyl phthalate; 11 – diheptyl phthalate; 12 – bis(2-ethylhexyl) phthalate; 13 – diisononyl phthalate; 14 – dinonyl phthalate.

Таблица 1. Содержание фталатов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста ($M \pm m$, $n=3$)

Table 1. Phthalate content in infant food ($M \pm m$, $n=3$)

Показатель Parameter	Концентрация фталатов в продукте, мг/кг Concentration of phthalates in the product, mg/kg			
	№ 1 молочная каша milk porridge	№ 2 безмолочная каша dairy-free porridge	№ 3 адаптированная молочная смесь adapted milk formula	№ 4 молочный напиток milk drink
Диметилфталат/ <i>Dimethyl phthalate</i>	<0,008*	<0,009*	<0,006*	<0,005*
Диэтилфталат/ <i>Diethyl phthalate</i>	0,199±0,053	0,046±0,014	0,056±0,017	0,140±0,003
Дипропилфталат/ <i>Dipropyl phthalate</i>	0,005±0,001	0,055±0,017	0,012±0,004	0,004±0,001
Бензилбутилфталат/ <i>Benzyl butyl phthalate</i>	<0,008*	<0,009*	<0,006*	<0,005*
Дибутилфталат/ <i>Dibutyl phthalate</i>	0,007±0,002	<0,005*	0,005±0,002	0,007±0,002
Дипентилфталат/ <i>Dipentyl phthalate</i>	<0,004*	0,058±0,017	0,004±0,001	0,003±0,001
Дигексилфталат/ <i>Dihexyl phthalate</i>	0,014±0,004	0,062±0,019	0,007±0,002	0,006±0,002
Дигептилфталат/ <i>Diheptyl phthalate</i>	0,009±0,003	0,026±0,008	<0,006*	<0,005*
Ди(2-этилгексил)фталат/ <i>Bis(2-ethylhexyl) phthalate</i>	0,115±0,034	0,037±0,010	0,011±0,003	<0,005*
Сумма фталатов/ <i>Total amount of phthalates</i>	0,351±0,105	0,286±0,085	0,097±0,028	0,162±0,048

П р и м е ч а н и е. * – нижний предел обнаружения.

Note. * – limit of detection.

наибольшее количество этих соединений. Для ДЭГФ суточное потребление составило 16,1 мкг/кг массы тела, для ДБФ – 2,5 мкг/кг массы тела, что соответствовало 43,5 и 2,5% от допустимых суточных доз (37 и 100 мкг/кг), установленных Европейской комиссией по продовольствию. Авторы отметили, что все исследованные образцы не представляли риска для детей, находящихся на искусственном вскармливании [17].

В Российской Федерации информация о загрязнении фталатами пищевой продукции для питания детей раннего возраста в доступной литературе отсутствует.

Цель работы – исследование содержания фталатов в продуктах для питания детей раннего возраста (молочная и безмолочная каши, адаптированная молочная смесь, молочный напиток) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием и оценка риска здоровью, формируемого поступлением фталатов в организм с этими продуктами.

Материал и методы

Для количественного определения 9 фталатов [диметилфталата (ДМФ), диэтилфталата (ДЭФ), дипропилфталата (ДПрФ), бензилбутилфталата (ББФ), ДБФ, дипентилфталата (ДПенФ), дигексилфталата (ДГексФ), дигептилфталата (ДГепФ) и ДЭГФ] в присутствии изомеров [диметилтерефталата (ДМТФ), диэтилтерефталата (ДЭТФ), диизобутилфталата (ДиБФ)] и высокомолекулярных фталатов [диизононилфталата (ДиНФ), динонилфталата (ДНФ)] проанализированы образцы молочной каши для питания детей с 4 мес (образец № 1), безмолочной каши для детей с 6 мес (образец № 2), адаптированной молочной смеси для детей с 6 мес (образец № 3) и молочного напитка для детей с 12 мес (образец № 4), отобранных из трех разных упаковок. Все продукты (в сухой форме) были приобретены в торговых сетях

методом случайной выборки. Всего проанализировано по 3 образца из разных упаковок каждого продукта.

Для анализа отбирали 1 г образца продукции и экстрагировали фталаты методом жидкостной экстракции с использованием в качестве экстрагента смеси ацетонитрила и гексана в объемном отношении 2:1. Экстракцию фталатов проводили на ультразвуковой бане при температуре 40 °С в течение 20 мин. После экстракции пробу центрифугировали 15 мин при 4000 об/мин и отбирали ацетонитрильный экстракт для анализа. Все операции проводили в специально подготовленной стеклянной посуде с использованием растворителей, перегнанных в стеклянной посуде без контакта с пластиковыми изделиями.

Анализ фталатов в образцах проводили с использованием жидкостного хроматографа «Agilent 1200 series» (Agilent Technologies, США) с масс-спектрометрическим детектором с тройным квадруполом LC/MS 6460. Ионизацию осуществляли электростатическим распылением (ESI) в режиме положительной полярности, тип сканирования – мониторинг множественных реакций (MRM). Хроматографическое разделение анализируемых фталатов в присутствии изомеров проводили на обращенно-фазной колонке C18 (Eclipse XDB-C18; 2,1×100 мм; 3,5 мкм) в условиях градиентного элюирования смесью ацетонитрила и воды и скорости потока 0,25 см³/мин. Температура термостата колонки 40 °С. Количественное определение проводили методом абсолютной градуировки с использованием аналитических стандартов фталатов (Sigma-Aldrich, США; чистота реактивов 98,0–99,9%), из которых готовили стандартные смеси разбавлением аналитов в ацетонитриле (марки LC/MS).

С целью исключения ложноположительных результатов при подготовке проб в каждой серии анализов определяли фталаты в холостых пробах (не содержащих образца продукта). В случае присутствия фталата в холостой пробе вычитали его содержание при проведении расчетов.

Таблица 2. Результаты расчетов индивидуальной дозы фталатов (AD), поступающих в организм ребенка с молочными и безмолочными кашами
Table 2. The results of calculating the individual dose of phthalates consumed by a child from milk and dairy-free porridge

Масса тела, кг Body weight, kg	AD для молочной каши, мг/кг массы тела в сутки Individual dose of phthalates for milk porridge, mg/kg body weight per day								
	ДМФ DMP	ДЭФ DEP	ДПрФ DPrP	ББФ BBP	ДБФ DBP	ДЭГФ DEHP	ДПенФ DPenP	ДГексФ DHexP	ДГепФ DHeP
5	0,00006	0,00159	0,00004	0,00006	0,00006	0,00092	0,00003	0,00011	0,00007
6	0,00005	0,00133	0,00003	0,00005	0,00005	0,00077	0,00003	0,00009	0,00006
7	0,00005	0,00114	0,00003	0,00005	0,00004	0,00066	0,00002	0,00008	0,00005
8	0,00006	0,00149	0,00004	0,00006	0,00005	0,00086	0,00003	0,00011	0,00007
9	0,00005	0,00133	0,00003	0,00005	0,00005	0,00077	0,00003	0,00009	0,00006
10	0,00005	0,00119	0,00003	0,00005	0,00004	0,00069	0,00002	0,00008	0,00005
11	0,00004	0,00109	0,00003	0,00004	0,00004	0,00063	0,00002	0,00008	0,00005
12	0,00004	0,00100	0,00003	0,00004	0,00004	0,00058	0,00002	0,00007	0,00005
13	0,00004	0,00092	0,00002	0,00004	0,00003	0,00053	0,00002	0,00006	0,00004
14	0,00003	0,00085	0,00002	0,00003	0,00003	0,00049	0,00002	0,00006	0,00004
15	0,00003	0,00080	0,00002	0,00003	0,00003	0,00046	0,00002	0,00006	0,00004
Масса тела, кг Body weight, kg	AD для безмолочной каши, мг/кг массы тела в день Individual dose of phthalates for dairy-free porridge, mg/kg body weight per day								
	ДМФ DMP	ДЭФ DEP	ДПрФ DPrP	ББФ BBP	ДБФ DBP	ДЭГФ DEHP	ДПенФ DPenP	ДГексФ DHexP	ДГепФ DHeP
5	0,00007	0,00037	0,00044	0,00007	0,00004	0,00030	0,00046	0,00050	0,00021
6	0,00006	0,00031	0,00037	0,00006	0,00003	0,00025	0,00039	0,00041	0,00017
7	0,00005	0,00026	0,00031	0,00005	0,00003	0,00021	0,00033	0,00035	0,00015
8	0,00007	0,00035	0,00041	0,00007	0,00004	0,00028	0,00044	0,00047	0,00020
9	0,00006	0,00031	0,00037	0,00006	0,00003	0,00025	0,00039	0,00041	0,00017
10	0,00005	0,00028	0,00033	0,00005	0,00003	0,00022	0,00035	0,00037	0,00016
11	0,00005	0,00025	0,00030	0,00005	0,00003	0,00020	0,00032	0,00034	0,00014
12	0,00005	0,00023	0,00028	0,00005	0,00003	0,00019	0,00029	0,00031	0,00013
13	0,00004	0,00021	0,00025	0,00004	0,00002	0,00017	0,00027	0,00029	0,00012
14	0,00004	0,00020	0,00024	0,00004	0,00002	0,00016	0,00025	0,00027	0,00011
15	0,00004	0,00018	0,00022	0,00004	0,00002	0,00015	0,00023	0,00025	0,00010

Примечание. Здесь и в табл. 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Note. Here and in table 3: the decoding of abbreviations is given in the text.

Диапазон измеряемых концентраций фталатов в молочных кашах составляет от 0,004–0,008 до 10,0 мг/кг, в безмолочных кашах – от 0,005–0,009 до 10,0 мг/кг, в адаптированных молочных смесях – от 0,003–0,006 до 10,0 мг/кг, в молочных напитках – от 0,003–0,005 до 10,0 мг/кг. Погрешность определения фталатов в исследуемой продукции 26–29%.

Гигиеническую оценку содержания отдельных фталатов и их суммы проводили согласно методике оценки риска здоровью населения [19]. Дозу фталатов, поступающих с продуктами для питания детей, рассчитывали в соответствии с рекомендуемым количеством порций, указанным на упаковке (г) по формуле (1):

$$AD = \frac{(A \times m) \times F}{BW}, \quad (1)$$

где AD – доза поступающего вещества (количество химического вещества на границе обмена), мг/кг массы тела в день; A – концентрация вещества в продукте, мг/дм³; m – объем потребленного продукта в день,

дм³; F – доля местных, потенциально загрязненных продуктов в суточном рационе, отн. ед. (принимается за 1,0); BW – масса тела, кг.

После расчета дозы фталатов проводили полуколичественную оценку риска, выражающуюся в расчете коэффициента опасности (HQ) по формуле (2):

$$HQ = \frac{(AD)}{RfD}, \quad (2)$$

где AD – средняя доза, мг/кг; RfD – референтная доза, мг/кг.

Характеристику риска проводили для веществ с одинаково направленным действием на организм на основе расчета индекса опасности (HI) по формуле (3):

$$HI = \sum HQ_i, \quad (3)$$

где HQ_i – коэффициенты опасности для отдельных компонентов смеси воздействующих веществ.

Таблица 3. Результаты расчетов индивидуальной дозы фталатов (AD), поступающих с адаптированными молочными смесями и молочными напитками

Table 3. The results of calculating the individual dose of phthalates consumed by a child from adapted milk formula and milk drinks

Масса тела, кг Body weight, kg	AD для адаптированных молочных смесей, мг/кг массы тела в сутки Individual dose of phthalates for adapted milk formula, mg/kg body weight per day								
	ДМФ DMP	ДЭФ DEP	ДПрФ DPrP	ББФ BBP	ДБФ DBP	ДЭГФ DEHP	ДПенФ DPenP	ДГексФ DHexP	ДГепФ DHeP
5	0,00005	0,00045	0,00010	0,00005	0,00004	0,00009	0,00003	0,00006	0,00005
6	0,00004	0,00037	0,00008	0,00004	0,00003	0,00007	0,00003	0,00005	0,00004
7	0,00003	0,00032	0,00007	0,00003	0,00003	0,00006	0,00002	0,00004	0,00003
8	0,00005	0,00042	0,00009	0,00005	0,00004	0,00008	0,00003	0,00005	0,00005
9	0,00004	0,00037	0,00008	0,00004	0,00003	0,00007	0,00003	0,00005	0,00004
10	0,00004	0,00034	0,00007	0,00004	0,00003	0,00007	0,00002	0,00004	0,00004
11	0,00003	0,00031	0,00007	0,00003	0,00003	0,00006	0,00002	0,00004	0,00003
12	0,00003	0,00028	0,00006	0,00003	0,00003	0,00006	0,00002	0,00004	0,00003
13	0,00003	0,00026	0,00006	0,00003	0,00002	0,00005	0,00002	0,00003	0,00003
14	0,00003	0,00024	0,00005	0,00003	0,00002	0,00005	0,00002	0,00003	0,00003
15	0,00002	0,00022	0,00005	0,00002	0,00002	0,00004	0,00002	0,00003	0,00002
Масса тела, кг Body weight, kg	AD для молочных напитков, мг/кг массы тела в сутки Individual dose of phthalates for milk drinks, mg/kg body weight per day								
	ДМФ DMP	ДЭФ DEP	ДПрФ DPrP	ББФ BBP	ДБФ DBP	ДЭГФ DEHP	ДПенФ DPenP	ДГексФ DHexP	ДГепФ DHeP
5	0,00004	0,00112	0,00003	0,00004	0,00006	0,00004	0,00002	0,00005	0,00004
6	0,00003	0,00093	0,00003	0,00003	0,00005	0,00003	0,00002	0,00004	0,00003
7	0,00003	0,00080	0,00002	0,00003	0,00004	0,00003	0,00002	0,00003	0,00003
8	0,00004	0,00105	0,00003	0,00004	0,00005	0,00004	0,00002	0,00005	0,00004
9	0,00003	0,00093	0,00003	0,00003	0,00005	0,00003	0,00002	0,00004	0,00003
10	0,00003	0,00084	0,00002	0,00003	0,00004	0,00003	0,00002	0,00004	0,00003
11	0,00003	0,00076	0,00002	0,00003	0,00004	0,00003	0,00002	0,00003	0,00003
12	0,00003	0,00070	0,00002	0,00003	0,00004	0,00003	0,00002	0,00003	0,00003
13	0,00002	0,00065	0,00002	0,00002	0,00003	0,00002	0,00001	0,00003	0,00002
14	0,00002	0,00060	0,00002	0,00002	0,00003	0,00002	0,00001	0,00003	0,00002
15	0,00002	0,00056	0,00002	0,00002	0,00003	0,00002	0,00001	0,00002	0,00002

Результаты и обсуждение

На рис. А представлена хроматограмма разделения стандартной смеси 14 фталатов и их изомеров в ацетонитриле.

В результате построения градуировочных графиков зависимости сигнала детектора (усл. ед.) от концентрации фталатов в анализируемом растворе (мкг/см³) рассчитаны градуировочные коэффициенты для количественного определения целевых компонентов в анализируемых матрицах на уровне 10⁻⁷–10⁻⁹. Достоверность градуировочных зависимостей R² находилась в диапазоне значений от 0,97 до 0,99. Линейность градуировочных кривых соблюдалась в диапазонах от 0,003–0,009 до 0,3–0,9 мг/кг и свыше 0,3–0,9 до 10,0 мг/кг.

Степень экстракции фталатов из молочной каши составляет 95%, безмолочной каши – 88%, адаптированной молочной смеси – 80%, молочного напитка – 94%.

На рис. Б и В приведены хроматограммы анализа фталатов в холостой пробе (ацетонитрильный экстракт), полученной в соответствии с процедурой пробоподготовки анализируемых образцов, и образце безмолочной каши.

Результаты анализа фталатов в образцах продуктов для питания детей раннего возраста представлены в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о присутствии в образцах 7 фталатов (ДЭФ, ДПрФ, ДБФ, ДПенФ, ДГексФ, ДГепФ и ДЭГФ) из 9 количественно проанализированных в концентрациях от 0,003 до 0,199 мг/кг. Максимальные концентрации обнаружены для ДЭФ в образцах молочной каши и молочного напитка (образцы № 1 и 4). В минимальных концентрациях на уровне 0,005–0,007 мг/кг определялся ДБФ с частотой обнаружения в пробах 75%. Установлено присутствие ДГепФ в молочной и безмолочной кашах в 100% образцов при отсутствии этого соединения в образцах адаптированной молочной смеси и молочном напитке выше нижнего предела обнаружения (НПО). ДМФ и ББФ обнаружены во всех образцах продуктов на уровне меньше соответствующих НПО (см. табл. 1). Обнаружено наличие (качественное определение) ДМТФ в образце безмолочной каши и ДиБФ, присутствующего во всех проанализированных образцах на уровне, превышающем его содержание в холостой пробе. ДиНФ присутствовал во всех образцах на более низком уровне по сравнению с холостой пробой. ДЭТФ и ДНФ отсут-

ствали во всех пробах, включая холостую. Полученные данные коррелируют с результатами исследований качественного и количественного содержания фталатов в продуктах для питания детей, опубликованными в литературе [9–17].

Максимальное суммарное загрязнение фталатами сухих образцов продуктов для питания детей раннего возраста установлено для молочной каши за счет высокого содержания ДЭФ и ДГексФ (образец № 1), минимальная сумма фталатов определена в адаптированной молочной смеси (образец № 3).

Полученные в результате хромато-масс-спектрометрического анализа концентрации индивидуальных фталатов в продуктах для питания детей раннего возраста использовали для расчета индивидуальных доз 9 фталатов, получаемых ребенком при суточном потреблении отдельно взятого продукта.

Согласно методологии оценки риска здоровью, для расчетов коэффициентов (НҚ) и индексов (НІ) опасности необходимо рассчитать дозу фталатов, поступающих с молочными и безмолочными кашами, адаптированными молочными смесями и молочными напитками (АД) в соответствии с формулой (1). Результаты расчетов поступления фталатов в организм ребенка за счет каждого вида продукта при максимальном рекомендуемом потреблении в сутки с учетом средней обнаруженной концентрации фталата в продукте представлены в табл. 2 и 3.

Согласно принятому в Российской Федерации Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду», референтная доза при хроническом пероральном поступлении установлена для фталатов: ДМФ на уровне 10 мг/кг массы тела (орган-мишень – почки), ДЭФ – 0,8 мг/кг (системный эффект), ББФ – 0,2 мг/кг массы тела (органы-мишени – печень и поджелудочная железа), ДБФ – 0,1 мг/кг массы тела (системное действие), ДЭГФ – 0,02 мг/кг массы тела (органы-мишени – печень и эндокринная система), ДиНФ – 0,02 мг/кг (органы-мишени не установлены).

В ходе расчетов НҚ и НІ в соответствии с формулами (2) и (3) соответственно установлено, что при среднем содержании фталатов в продуктах для питания

детей раннего возраста данные показатели составили <0,01 для всех рассчитанных масс тела, что свидетельствует о безопасном уровне поступления фталатов с изученными продуктами.

Другими источниками ежедневного поступления фталатов в организм ребенка являются воздух жилых помещений, домашняя пыль, выщелачивание из игрушек и сосок из ПВХ, питьевая вода. Анализ фталатов в бутылированной питьевой воде, в том числе для детей, показывает присутствие широко распространенных фталатов в питьевой воде [18, 19]. В связи с этим актуально исследование содержания фталатов в пищевой продукции и других источниках для оценки риска здоровью при комплексном поступлении фталатов в организм ребенка.

Выводы

1. Анализ продуктов для питания детей раннего возраста выявил наличие 7 фталатов (ДЭФ, ДПрФ, ДБФ, ДПенФ, ДГексФ ДГепФ, ДЭГФ) из 9 в исследованных образцах в концентрациях от 0,003 до 0,199 мг/кг. Качественное присутствие в образцах пищевой продукции установлено для ДМТФ и ДиБФ. ДЭТФ и ДНФ не обнаружены ни в одной пробе.

2. Максимальные концентрации обнаружены для ДЭФ в образцах молочной каши и молочного напитка (0,199 и 0,140 мг/кг) и для ДЭГФ в молочной каше (0,115 мг/кг). Минимальные концентрации определены для ДБФ практически на уровне НПО – 0,005–0,007 мг/кг.

3. В 100% образцов присутствуют ДЭФ, ДПрФ и ДГексФ. Остальные фталаты обнаружены в 50–75% проб. ДМФ и ББФ не обнаружены выше НПО ни в одном образце.

4. Максимальное загрязнение по сумме фталатов установлено для молочной и безмолочной каш. Приоритетными загрязнителями в исследованных образцах являются ДЭФ и ДЭГФ.

5. Рассчитанные для каждого продукта для питания детей НҚ, а также НІ при употреблении всех продуктов совместно не превышают допустимые значения, что свидетельствует о приемлемом риске здоровью населения.

Сведения об авторах

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Пермь, Российская Федерация):

Уланова Татьяна Сергеевна (*Tatiana S. Ulanova*) – доктор биологических наук, заведующий отделом химико-аналитических методов исследования

E-mail: ulanova@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9238-5598>

Карнажицкая Татьяна Дмитриевна (*Tatiana D. Karnazhitskaya*) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией методов жидкостной хроматографии

E-mail: tdkarn@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6768-0045>

Зеленкин Сергей Евгеньевич (Sergey E. Zelenkin) – младший научный сотрудник лаборатории методов анализа профессиональных рисков

E-mail: zelenkin@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>

Зорина Анастасия Сергеевна (Anastasia S. Zorina) – младший научный сотрудник лаборатории методов жидкостной хроматографии

E-mail: root@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4276-9921>

Литература

1. Гаевский И.В., Зайцева Н.В., Май И.В., Карымбаева С.Т., Сычик С.И., Федоренко Е.В. О методическом обеспечении риск-ориентированного надзора за безопасностью потребительской продукции на едином экономическом пространстве Евразийского экономического союза // Анализ риска здоровью. 2019. № 1. С. 4–16. DOI: <http://doi.org/10.21668/health.risk/2019.1.01>
2. Van Holderbeke M., Geerts L., Vanermen G., Servaes K., Sioen I., De Henaau S. et al. Determination of contamination pathways of phthalates in food products sold on the Belgian market // Environ. Res. 2014. Vol. 134. P. 345–352. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.012>
3. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer products and the environment. COT statement on dietary exposure to phthalates – data from the total diet study (TDS). 2011. 28 p.
4. Fang H., Wang J., Lynch R.A. Migration of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) from polypropylene food containers // Food Control. 2017. Vol. 73, pt B. P. 1298–1302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.10.050>
5. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health // Reprod. Biomed. Online. 2013. Vol. 26. P. 440–448. DOI: <http://doi.org/10.1002/rmb2.12326>
6. Benjamin S., Masaia E., Kamimura N., Takahashi K., Anderson R., Faisal P. Phthalates impact human health: epidemiological evidences and plausible mechanism of action // J. Hazard. Mater. 2017. Vol. 340. P. 360–383. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>
7. Mankidya R., Wisemana S., Maa H., Giesy J.P. Biological impact of phthalates // Toxicol. Lett. 2013. Vol. 217. P. 50–58. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.025>
8. Reproductive and developmental toxicology / ed. R.C. Gupta. 2nd ed. 2017. 1450 p.
9. Del Bubba M., Ancillotti C., Checchini L., Fibbi D., Rossini D., Ciofi L. et al. Determination of phthalate diesters and monoesters in human milk and infant formula by fat extraction, size-exclusion chromatography clean-up and gas chromatography-mass spectrometry detection // J. Pharm. Biomed. Anal. 2018. Vol. 148. P. 6–16. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.09.017>
10. Russo M., Avino P., Notardonato I. Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid microextraction coupled with gaschromatography-ion trap/mass spectrometry // J. Chromatogr. A. 2016. Vol. 1474. P. 1–7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.10.058>
11. Socas-Rodriguez B., Gonzalez-Salamo J., Herrera-Herrera A., Santana-Mayor A., Hernandez-Borges J. Determination of phthalic acid esters in different baby food samples by gas chromatography tandem mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2018. Vol. 410. P. 5617–5628. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00216-018-0977-y>
12. Ge W., Yang X., Wu X., Wang Z., Geng W., Guo C. Phthalate residue in goat milk-based infant formulas manufactured in China // J. Dairy Sci. 2016. Vol. 99, N 10. P. 1–6. DOI: <http://doi.org/10.3168/jds.2016-11061>
13. Mortensen G., Main K., Andersson A., Leffers H., Skakkebaek N. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) // J. Anal. Bioanal. Chem. 2005. Vol. 382, N 4. P. 1084–1092. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00216-005-3218-0>
14. Sorensen L. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry // J. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2006. Vol. 20, N 7. P. 1135–1143. DOI: <http://doi.org/10.1002/rcm.2425>
15. Cirillo T., Latini G., Castaldi M., Dipaola L., Fasano E., Esposito F. et al. Exposure to di-2-ethylhexyl phthalate, di-n-butyl phthalate and bisphenol A through infant formulas // J. Agric. Food Chem. 2015. Vol. 63. P. 3303–3310. DOI: <http://doi.org/10.1021/jf505563k>
16. Ren R., Jin Q., He H., Bian T., Wang S., Fan J., Determination of 17 phthalate esters in infant milk powder and dairy products by GC–MS with 16 internal standards // J. Chromatogr. 2016. Vol. 79, N 13–14. P. 903–910. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10337-016-3102-4>
17. Yano K., Hirosawa N., Sakamoto Y., Katayama H., Moriguchi T., Asaoka K. Phthalate levels in baby milk powders sold in several countries // J. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2005. Vol. 74. P. 373–379. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00128-004-0594-7>
18. Guart A., Bono-Blay F., Borrell A., Lacorte S. Effect of bottling and storage on the migration of plastic constituents in Spanish bottled waters // Food Chem. 2014. Vol. 156. P. 73–80. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.075>
19. Salazar-Beltrán D., Hinojosa-Reyes L., Ruiz-Ruiz E., Hernández-Ramírez A., Guzmán-Mar J. Determination of phthalates in bottled water by automated on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography with UV detection // Talanta. 2017. Vol. 168. P. 291–297. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.03.060>

References

1. Gaevskiy I.V., Zaytseva N.V., May I.V., Karymbaeva S.T., Sychik S.I., Fedorenko E.V. On methodical support for risk-oriented surveillance over consumer products safety on the unified economic territory of the Eurasian economic union. Analiz riska zdorov'yu [Health Risks Analysis]. 2019; (1): 4–16. DOI: <http://doi.org/10.21668/health.risk/2019.1.01> (in Russian).
2. Van Holderbeke M., Geerts L., Vanermen G., Servaes K., Sioen I., De Henaau S., et al. Determination of contamination pathways of phthalates in food products sold on the Belgian market. Environ. Res. 2014; 134: 345–52. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.012>
3. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer products and the environment. COT statement on dietary exposure to phthalates – data from the total diet study (TDS). 2011: 28 p.
4. Fang H., Wang J., Lynch R.A. Migration of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and di-n-butylphthalate (DBP) from polypropylene

- food containers. *Food Control*. 2017; 73 (B): 1298–302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.10.050>
5. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2013; 26: 440–8. DOI: <http://doi.org/10.1002/rmb2.12326>
 6. Benjamin S., Masaia E., Kamimura N., Takahashi K., Anderson R., Faisal P. Phthalates impact human health: epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater*. 2017; 340: 360–83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>
 7. Mankidya R., Wisemana S., Maa H., Giesy J.P. Biological impact of phthalates. *Toxicol Lett*. 2013; 217: 50–8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.025>
 8. Reproductive and developmental toxicology. In: R.C. Gupta (ed.). 2nd ed. 2017: 1450 p.
 9. Del Bubba M., Ancillotti C., Checchini L., Fibbi D., Rossini D., Ciofi L., et al. Determination of phthalate diesters and monoesters in human milk and infant formula by fat extraction, size-exclusion chromatography clean-up and gas chromatography-mass spectrometry detection. *J Pharm Biomed Anal*. 2018; 148: 6–16. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.09.017>
 10. Russo M., Avino P., Notardonato I. Fast analysis of phthalates in freeze-dried baby foods by ultrasound-vortex-assisted liquid-liquid microextraction coupled with gaschromatography-ion trap/mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2016; 1474: 1–7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.10.058>
 11. Socas-Rodriguez B., Gonzalez-Salamo J., Herrera-Herrera A., Santana-Mayor A., Hernandez-Borges J. Determination of phthalic acid esters in different baby food samples by gas chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2018; 410: 5617–28. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00216-018-0977-y>
 12. Ge W., Yang X., Wu X., Wang Z., Geng W., Guo C. Phthalate residue in goat milk-based infant formulas manufactured in China. *J Dairy Sci*. 2016; 99 (10): 1–6. DOI: <http://doi.org/10.3168/jds.2016-11061>
 13. Mortensen G., Main K., Andersson A., Leffers H., Skakkebaek N. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). *J Anal Bioanal Chem*. 2005; 382 (4): 1084–92. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00216-005-3218-0>
 14. Sorensen L. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Rapid Commun Mass Spectrom*. 2006; 20 (7): 1135–43. DOI: <http://doi.org/10.1002/rcm.2425>
 15. Cirillo T., Latini G., Castaldi M., Dipaola L., Fasano E., Espposito F., et al. Exposure to di-2-ethylhexyl phthalate, di-n-butyl phthalate and bisphenol A through infant formulas. *J Agric Food Chem*. 2015; 63: 3303–10. DOI: <http://doi.org/10.1021/jf505563k>
 16. Ren R., Jin Q., He H., Bian T., Wang S., Fan J., Determination of 17 phthalate esters in infant milk powder and dairy products by GC-MS with 16 internal standards. *J Chromatogr* 2016; 79 (13–14): 903–10. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10337-016-3102-4>
 17. Yano K., Hirokawa N., Sakamoto Y., Katayama H., Moriguchi T., Asaoka K. Phthalate levels in baby milk powders sold in several countries. *J Bull Environ Contam Toxicol*. 2005; 74: 373–9. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00128-004-0594-7>
 18. Guart A., Bono-Blay F., Borrell A., Lacorte S. Effect of bottling and storage on the migration of plastic constituents in Spanish bottled waters. *Food Chem*. 2014; 156: 73–80. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.075>
 19. Salazar-Beltrán D., Hinojosa-Reyes L., Ruiz-Ruiz E., Hernández-Ramírez A., Guzmán-Mar J. Determination of phthalates in bottled water by automated on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography with UV detection. *Talanta*. 2017; 168: 291–7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.03.060>

Для корреспонденции

Матвеева Татьяна Александровна – эксперт по продукции винодельческой, ликероводочной, пивобезалкогольной, минеральных вод, молока и молочной продукции санитарно-гигиенической лаборатории по исследованию пищевых продуктов и продовольственного сырья ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области – Кузбассе»
 Адрес: 650002, Российская Федерация, Кемеровская область, г. Кемерово, проспект Шахтеров, д. 20
 Телефон: (384) 34-81-28
 E-mail: mta84@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-5608>

Матвеева Т.А.¹, Резниченко И.Ю.²

Сравнительная оценка результатов лабораторных исследований молока в Кузбассе при проведении контрольно-надзорных мероприятий по выявлению фальсификации

Comparative evaluation of results of laboratory researches of milk in Kuzbass while carrying out control and surveillance measures for identifying false

Matveeva T.A.¹, Reznichenko I.Yu.²

¹ Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области – Кузбассе», 650002, г. Кемерово, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», 650000, г. Кемерово, Российская Федерация

¹ Center for Hygiene and Epidemiology in the Kemerovo Region – Kuzbass, 650002, Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State University, 650000, Kemerovo, Russian Federation

Молоко – один из основных продуктов потребительской корзины, источник пищевых веществ, обладает специфическими характеристиками, обусловленными химическим и микробиологическим составом. Фальсификация молочных продуктов на фоне дефицита сырья и удорожания себестоимости производства диктует необходимость контроля качества и санитарно-эпидемиологического надзора в рамках защиты прав потребителей и благополучия человека.

Цель работы – сравнительная оценка результатов лабораторных исследований молока, реализуемого на потребительском рынке Кемеровской области (Кузбасс), при проведении контрольно-надзорных мероприятий по выявлению фальсификации.

Материал и методы. В работе с помощью метода капиллярного электрофореза, хроматографического, вольтамперометрического, спектрофотометрического, титриметрического методов анализа определяли органолептические показате-

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Матвеева Т.А., Резниченко И.Ю. Сравнительная оценка результатов лабораторных исследований молока в Кузбассе при проведении контрольно-надзорных мероприятий по выявлению фальсификации // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 2. С. 138–144. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-138-144>

Статья поступила в редакцию 15.06.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The work was carried out within the framework of a state assignment.

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

For citation: Matveeva T.A., Reznichenko I.Yu. Comparative evaluation of results of laboratory researches of milk in Kuzbass while carrying out control and surveillance measures for identifying false. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (2): 138–44. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-138-144>.

Received 15.06.2020. **Accepted** 11.03.2021.

ли, жирнокислотный состав молочного жира коровьего молока, массовую долю жирной кислоты от суммы жирных кислот, наличие растительных жиров в жировой фазе, соотношение массовых долей метиловых эфиров жирных кислот, кислотность, массовую долю сухого обезжиренного молочного остатка (СОМО), плотность, наличие фосфатазы, массовую долю жира, белка, группу чистоты, наличие крахмала, соды, консервантов, содержание пестицидов, микотоксина афлатоксина М1, наличие антибиотиков (пенициллина, стрептомицина и тетрациклиновой группы), микробиологические показатели (количество мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов, бактерии группы кишечной палочки, патогенные микроорганизмы, в том числе сальмонеллы, стафилококки *S. aureus*, листерии *L. monocytogenes*). Объектами исследований были закодированные образцы молока питьевого пастеризованного различной жирности, изготовленные предприятиями Кемеровской области, Московской области, Казахстана, Алтайского края.

Результаты и обсуждение. Всего за 2017–2019 гг. исследовано 258 образцов молока питьевого пастеризованного различной жирности, из них 11 образцов не соответствовали требованиям нормативных документов по физико-химическим и органолептическим показателям качества. В забракованных 11 образцах массовая доля белка была занижена на 25–50%, СОМО – на 8–13%, плотность – на 1–2%. У всех несоответствующих образцов отклонения от требований установлены по показателю жирнокислотного состава молочного жира коровьего молока и доли растительных жиров в жировой фазе (доли фитостероидов от общего содержания стероидов). Повышенная кислотность выявлена в 1 образце. У 1 образца определено превышение допустимого отрицательного отклонения содержания нетто от номинального количества. Таким образом, за 3 года доля продукции, несоответствующей требованиям нормативных документов по показателям качества, выявленная при проведении лабораторных исследований, составила 4,3%. Несоответствий нормативным требованиям по наличию фосфатазы, группе чистоты, наличию крахмала, соды и консервантов не выявлено. По показателю безопасности [содержание токсичных элементов: свинца, кадмия, мышьяка, ртути; пестицидов: гексахлорциклогексан (α , β , γ -изомеры), дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты; микотоксина афлатоксина М1; отсутствие антибиотиков пенициллина, стрептомицина и тетрациклиновой группы, микробиологические показатели: количество мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов – не более 1×10^5 КОЕ/см³; бактерии группы кишечной палочки отсутствуют в 0,01 см³; патогенные, в том числе сальмонеллы отсутствуют в 25,0 см³; *S. aureus* отсутствует в 1,0 см³; *L. monocytogenes* отсутствуют в 25,0 см³] все образцы соответствовали требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Нарушение требований к информации, вынесенной на маркировку, согласно ТР ТС 022/2011 установлено для 15% проверенных проб молочной продукции.

Заключение. По результатам проведенных контрольно-надзорных мероприятий в 2017–2019 гг. забраковано 11 образцов молока. При этом несоответствия в отношении обязательных требований к маркировке выявлены у 15% образцов, превышение допустимых отрицательных отклонений от номинального объема установлено у 0,3% образцов. Несоответствий требованиям ТР ТС 033/2013, ГОСТ 31450-2013 по ряду показателей (плотность, кислотность и др.) обнаружено у 4,3% проб. Несоответствий требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» по показателям безопасности не выявлено.

Ключевые слова: молоко, выявление несоответствий, аналитические методы исследования, подтверждение подлинности, фальсификация

Milk is one of the main products of the consumer basket, a source of nutrients, and has specific characteristics due to its chemical and microbiological composition. Falsification of dairy products against the background of an increase in production cost dictates the need for quality control and sanitary and epidemiological supervision in the framework of protecting consumer rights and human well-being.

The aim of the work is a comparative assessment of the results of laboratory studies of milk sold in retail of the Kemerovo Region (Kuzbass) during detection of falsification.

Material and methods. In this work, using capillary electrophoresis, chromatography, voltammetry, spectrophotometric and titrimetric methods, the organoleptic parameters, fatty acid composition of cow's milk fat, mass fraction of fatty acid versus total fatty acids, the presence of vegetable fats in the fat phase, the ratio of the mass fractions of methyl fatty acid esters, acidity, mass fraction of dry skim milk residue (DSMR), density, phosphatase presence, mass fraction of fat, protein, purity group, presence of starch, soda, preservatives, the level of pesticides, aflatoxin M1, presence of antibiotics (penicillin, streptomycin and tetracycline group), microbiological indicators (total plate count, coliforms, pathogenic microorganisms, including salmonella, *S. aureus*, *L. monocytogenes*). The objects of research were coded samples of drinking pasteurized milk with various fat content, manufactured by enterprises of the Kemerovo Region, Moscow Region, Kazakhstan, Altai Territory.

Results and discussion. In total, for 2017–2019, 258 samples of pasteurized drinking milk were studied, of which 11 samples did not meet the requirements of regulatory documents on physical-chemical and organoleptic quality indicators. In 11 rejected samples, the mass fraction of protein was underestimated by 25–50%, the DSMR by 8–13%, the density by 1–2%. In all inappropriate samples, deviations were established in the fatty acid composition of cow's milk fat and the proportion of vegetable fats in the fat phase (the proportion of phytosterols in the total sterol content). Increased acidity was detected in 1 sample. For one sample, the excess of the permissible negative deviation of the net content from the nominal quantity was determined. Thus, over three years, the share of products that do not meet the requirements of regulatory documents in terms of quality indicators, identified during laboratory tests, amounted to 4.3%. There were no inconsistencies with the regulatory requirements regarding the presence of phosphatase, purity group, the presence of starch, soda and preservatives. According to safety indicators (content of toxic elements, pesticides; aflatoxin M1 mycotoxin; absence of antibiotics, microbiological indicators) it was found that all samples met the requirements of Technical Regulations of the Customs Union 021/2011 "On food safety". Violation of the requirements for information on labeling was established for 15% of tested samples of dairy products.

Conclusion. According to the results of the control and supervision measures in 2017–2019, 11 milk samples were rejected. At the same time, inconsistencies regarding mandatory labeling requirements were detected in 15% of samples, exceeding permissible negative deviations from the nominal volume was found in 0.3% of samples. Non-compliance for a number of indicators (density, acidity, etc.) was found in 4.3% of samples. There were no inconsistencies with the requirements of Technical Regulations of the Customs Union 021/2011 "On food safety".

Keywords: identification of inconsistencies, analytical research methods, authentication, falsification

Фальсификация молока и молочных продуктов – распространенная проблема не только в Российской Федерации, но и за рубежом [1–3]. Фальсификация молочных продуктов на фоне дефицита сырья и удорожания себестоимости производства диктует необходимость контроля качества и санитарно-эпидемиологического надзора в рамках защиты прав потребителей и благополучия человека. Не менее важным остается вопрос по разработке и внедрению подходящих надежных аналитических методов идентификации с точки зрения точности и достоверности результатов, которые могут поддерживать современные законодательные инструменты, направленные на гарантирование подлинности и происхождения продуктов, а также их качества [4, 5].

В связи с этим особую актуальность приобретает проверка на подтверждение подлинности молока и молочных продуктов, в том числе идентификация сырьевого состава. На фоне современной экономической ситуации в нашей стране и странах Евросоюза сложилась так называемая презумпция соответствия, т.е. предъявление жестких требований к качеству и безопасности пищевой продукции.

По данным ежегодных федеральных статистических отчетов [форма № 18 «Сведения о санитарном состоянии субъекта Российской Федерации» (Кемеровская область, (Кузбасс) за 2017, 2018 и 2019 гг., раздел 8], в последние годы прослеживается тенденция к снижению доли проб молочной продукции, не соответствующих санитарно-химическим и физико-химическим показателям, в том числе по критериям идентификации. Вместе с тем проблемным вопросом остается качество продукции. Поступление фальсифицированного сырья в технологический процесс приводит к появлению пороков и выработке некачественной готовой молочной продукции.

Распространенным способом фальсификации является добавление сухого молока в питьевое молоко, что считается нарушением требований ст. 39, гл. 6 ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ч. 4.4 ст. 4 ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», п. 69 раздела XII ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции». Еще один из способов фальсификации – применение растительных жиров для снижения стоимости и уменьшения издержек.

При этом производители не заявляют немолочные жиры в составе продукта [6–8]. Использование растительных жиров отражается на качестве молока, приводит к снижению содержания низкомолекулярных жирных кислот в продукте.

Использование современных методов обнаружения фальсификации способствует развитию производства и решению проблемы продовольственной безопасности, а систематический контроль качества направлен на защиту потребителя и его обеспечение высококачественными пищевыми продуктами [9–11].

Цель работы – сравнительная оценка результатов лабораторных исследований по установлению подлинности и выявлению фальсификации молока, реализуемого на потребительском рынке Кузбасса.

Материал и методы

Объектами инструментальной (аналитической) идентификации и контроля стали закодированные образцы питьевого молока пастеризованного различной жирности, изготовленные предприятиями Кемеровской и Московской областей, Казахстана и Алтайского края и реализуемые на потребительском рынке Кемерово и Кемеровской области.

Исследования выполнены на базе Испытательного лабораторного центра ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области – Кузбассе». Все мероприятия по контролю качества и безопасности молока проводили с учетом риск-ориентированного подхода к осуществлению контрольно-надзорной деятельности. В работе применяли метод капиллярного электрофореза, хроматографический, вольтамперометрический, спектрофотометрический титриметрический методы анализа молока питьевого. Определяли органолептические показатели (ГОСТ 28283-2015, ГОСТ Р ИСО 22935-2-2011), жирнокислотный состав молочного жира коровьего молока, массовую долю жирной кислоты от суммы жирных кислот (ГОСТ 32915-2014), наличие растительных жиров в жировой фазе (ГОСТ 31979-2012), кислотность (ГОСТ Р 54669-2011), массовую долю сухого обезжиренного молочного остатка (СОМО) (ГОСТ Р 54761-2011), плотность (ГОСТ Р 54758-2011), наличие фосфатазы (ГОСТ 3623-

Таблица 1. Диапазон фактических значений показателей качества образцов молока питьевого, не соответствующего нормируемым требованиям

Table 1. Range of actual values of quality indicators of drinking milk samples that do not meet standardized requirements

Показатель/Indicator	Требования ГОСТ 31450-2013 Requirements of GOST 31450-2013	2017	2018	2019
Массовая доля белка, %/Protein mass fraction, %	Не менее 3,0/Not less than 3.0	1,49–2,56	1,08–2,41	1,04–2,92
СОМО, %	Не менее 8,2/Not less than 8.2	7,77,9	7,1–7,9	7,1–7,6
Кислотность, °Т/Acidity, °Т	Не более 21/Not more than 21	7,8–13,0	6,4–15,0	6,4–21
Плотность, кг/м ³ /Density, kg/m ³	1030–1027	1026–1028	1024–1028	1026±1,0

Примечание. Здесь и в табл. 2: СОМО – сухой обезжиренный молочный остаток.

Note. Here and in table 2: СОМО – dry skim milk residue.

Таблица 2. Доля несоответствующей продукции, исследованной по физико-химическим и органолептическим показателям

Table 2. Proportion of nonconforming products tested for physical, chemical and organoleptic indicators

Показатель/Indicator	% несоответствующих образцов/Nonconforming samples, %		
	2017	2018	2019
Массовая доля белка/Protein content	8,3	5,9	13,0
Массовая доля жира/Fat content	8,3	3,9	0
СОМО	8,3	5,2	4,3
Плотность/Density	3,3	4,6	4,3
Наличие растительного жира/The presence of vegetable fat	8,3	3,9	4,3
Органолептические показатели/Organoleptic indicators	11,6	3,9	6,5

2015), массовую долю жира (ГОСТ 5867-90), массовую долю белка (ГОСТ 23327-98), группу чистоты (ГОСТ 8218-89), наличие крахмала (ГОСТ Р 54759-2011), наличие соды (ГОСТ 24065-80), наличие консервантов (М 04-59-2009).

Для выявления фальсификации молока применяли критерии подлинности молочной продукции, указанные в МУ 4.1/4.2.2484-09 «Методы контроля. Химические и микробиологические факторы. Оценка подлинности и выявление фальсификации молочной продукции».

В соответствии с ГОСТ Р 52253-2004 для подтверждения наличия молочного жира определяли соотношения массовых долей метиловых эфиров жирных кислот: пальмитиновой к лауриновой, стеариновой к лауриновой, олеиновой к миристиновой, линолевой к миристиновой, суммы олеиновой и линолевой к сумме лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Количественное содержание фитостерина и соотношение метиловых эфиров жирных кислот молочного жира рассматриваются в качестве основополагающих критериев идентификации натуральности молочного жира. В качестве метода установления фальсификации жировой фазы жирами немолочного происхождения использовали расчетный метод. Сущность метода основана на выделении метиловых эфиров жирных кислот, измерении их массовой доли, расчете соотношений массовых долей метиловых эфиров жирных кислот (или их сумм) и сравнении полученных соотношений с показателями для молочного жира.

При оценке результатов лабораторных исследований руководствовались требованиями ГОСТ Р ИСО 10576-1-2006 «Статистические методы. Руководство по оценке соответствия установленным требованиям. Часть 1. Общие принципы» (п. 6 и 7).

Результаты и обсуждение

При отборе контрольной закупки продукции обращали внимание на порядок и условия хранения продукта. Выявляли дефекты, несоответствующую информацию, указанную на индивидуальной маркировке продукции (приписывание особых свойств, в том числе лечебных,

которыми продукт не обладает; использование в наименовании названия продуктов, которые не входят в их состав).

По результатам контрольно-надзорных мероприятий в 2017–2019 гг. было забраковано 11 из 258 проб молока питьевого пастеризованного.

При выявлении несоответствий в отношении обязательных для применения и исполнения требований к пищевой продукции в части ее маркировки, согласно ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», в первую очередь изучали информацию, указанную на этикетке образцов. За анализируемый период нарушение требований ТР ТС 022/2011 выявили у 15% образцов молока.

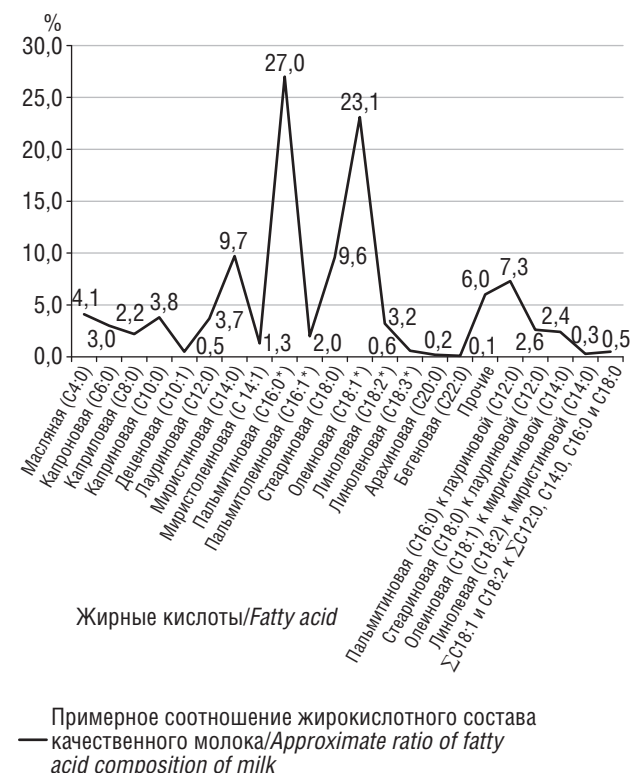


Рис. 1. Примерный жирнокислотный состав качественного молока

Fig. 1. Fatty acid profile of quality milk

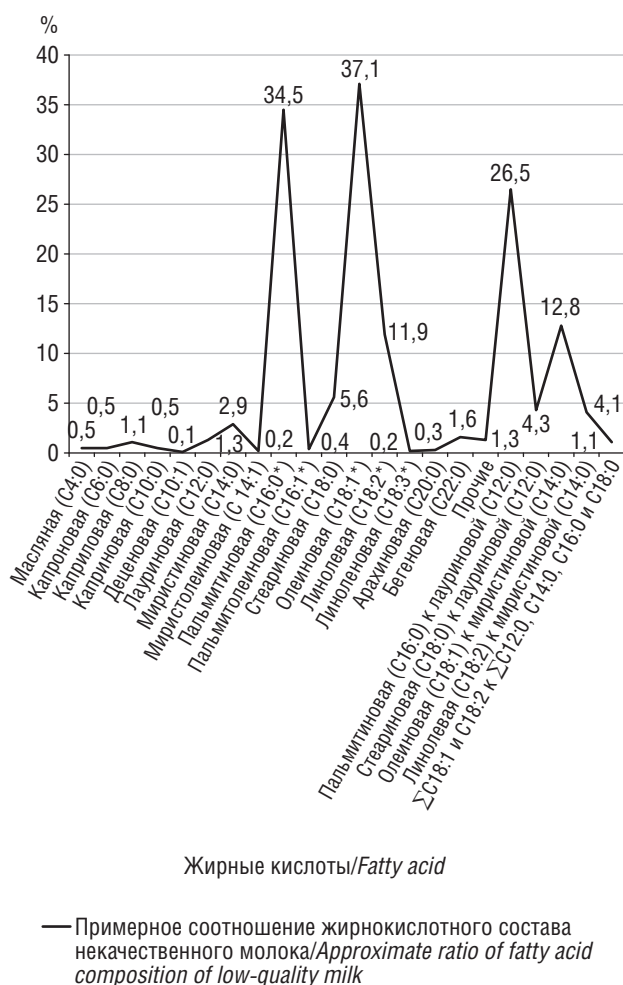


Рис. 2. Примерный жирнокислотный состав фальсифицированного молока

Fig. 2. Fatty acid profile of falsified milk

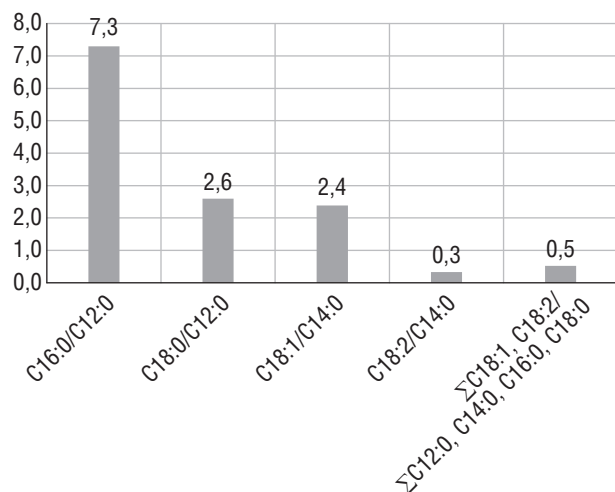


Рис. 3. Соотношение массовой доли жирных кислот в качественном молоке

Fig. 3. The ratio of fatty acids in quality milk

Установили единичный случай несоответствия допустимых отрицательных отклонений от номинального объема продукции в 2017 г. При заявленном на потребительской упаковке объеме 900 мл фактическое содержание продукта составило 830 мл при допустимом отклонении 15 мл.

Несоответствия по качественным показателям обнаружены в исследуемый период по ряду показателей, диапазон значений которых приведен в табл. 1.

Доля несоответствующей продукции по показателям качества за анализируемый период приведена в табл. 2.

Представленные в табл. 1 данные позволили сделать вывод о несоответствиях по физико-химическим показателям требованиям ГОСТ 31450 «Молоко питьевое. Технические условия». По массовой доле белка наблюдали занижение на 25–50%. Показатель СОМО, характеризующий содержание сухих веществ молока, был занижен на 8–13%. Было выявлено занижение плотности молока, являющейся критерием его качества и характеризующей химический состав, а также породу животного, режим его кормления и состояние здоровья. Следует отметить низкие значения кислотности молока, характеризующей его свежесть. Полученные результаты исследований (в диапазоне 6,4–7,8 °Т) не характерны для молока питьевого и могут быть признаком фальсификации. Известно, что для снижения кислотности в молоко добавляют соду, однако проведенный анализ выявил ее отсутствие во всех образцах.

Несоответствия по массовой доле жира были обнаружены у 8,3% образцов в 2017 г. и у 3,9% в 2018 г. При заявленной на маркировке доле жира 2,5% фактическое значение варьировало от 2,0 до 2,1%, что является качественной фальсификацией.

В результате проведенных исследований нарушений такого показателя, как группа чистоты молока, характеризующего санитарные условия его получения, не выявлены.

Органолептические показатели (внешний вид, консистенция, вкус, запах, цвет) исследовала группа обученных и аккредитованных экспертов, имеющих в данной области стаж работы более 10 лет. Установлено несоответствие органолептическим показателям качества у 3,9–11,6%. Недостатки выявлены по вкусу и запаху.

При анализе результатов исследований была выявлена закономерность: несоответствия по массовой доле белка и жира, вкусу и запаху, как правило, сопровождалась несоответствиями по жирнокислотному составу и наличию фитостеренов. Наличие определенного количества фитостеренов в молоке сверх критической нормы (>2%) свидетельствует о содержании в нем растительных масел.

Анализ жирнокислотного состава образцов молока проводили методом газовой хроматографии. На рис. 1 представлено усредненное соотношение жирнокислотного состава качественного молока, на рис. 2 – фальсифицированного.

В качественном молочном жире содержание кислот варьирует в следующих диапазонах: масляной кислоты – в диапазоне 2,4–4,2; капроновой кислоты – 1,5–3,0; каприловой кислоты – 1,0–2,0; каприновой кислоты – 2,0–3,8; лауриновой кислоты – 2,0–4,4; диапазон пальмитиновой кислоты составляет 21,0–33,0; миристиновой кислоты – 0,6–1,5% [12]. Сравнительный анализ полученных значений свидетельствует о том, что в качественном молоке (см. рис. 1) содержание данных кислот находится в допустимых пределах.

Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о том, что содержание масляной, капроновой, каприловой, каприновой и лауриновой кислот составляет <1,0%; пальмитиновой – >33,0%; миристиновой кислоты – <2,0%, что подтверждает фальсификацию молочного сырья и, как следствие, готового продукта.

Соотношение жирных кислот в качественном молоке приведено на рис. 3, в фальсифицированном – на рис. 4.

Для качественного молока различной жирности границы соотношений массовых долей метиловых эфиров жирных кислот молочного жира согласно ГОСТ Р 52253 составляют: пальмитиновой к лауриновой – 5,8–14,5; стеариновой к лауриновой – 1,9–5,9, олеиновой к миристиновой – 1,6–3,6; линолевой к миристиновой – 0,1–0,5; сумма олеиновой и линолевой к сумме лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот – 0,4–0,7. Как показано на рис. 3, данные соотношения составляют соответственно 7,3; 2,6; 2,4; 0,3 и 0,5 и входят в нормируемый диапазон. Наличие фитостероинов в качественном молоке <2%.

Если при производстве молока использовано некачественное сырье, то жирнокислотный состав изменяется, наблюдается отклонение значений соотношений массовых долей метиловых эфиров жирных кислот от допустимых (см. рис. 4).

В случае когда значение хотя бы одного соотношения массовых долей метиловых эфиров жирных кислот (или их сумм) выходит за установленные границы соотношений, указанных в ГОСТ Р 52253-2004, это свидетельствует о фальсификации жировой фазы масла жирами немолочного происхождения. Фальсификация молока по составу подтверждена наличием фитостероинов (β -ситостерин, кампестерин, стигмастерин, брассикастерин), массовая доля которых от суммы стероинов превышает 2,0%.

При оценке фальсификации образцов молока растительными жирами определяли содержание фитостероинов в жировой фазе продукта. Несоответствующие образцы по жирнокислотному составу в обязательном порядке исследовали на наличие фитостероинов, содержание которых превышало нормируемый показатель (2,0%) на 16–47%.

Несоответствий нормативным требованиям Приложения 3 «Гигиенические требования безопасности к пищевой продукции» ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» по показателям безопасности, а именно: содержание токсичных элементов – свинца, кадмия, мышьяка, ртути; пестицидов: гексахлорциклопексан

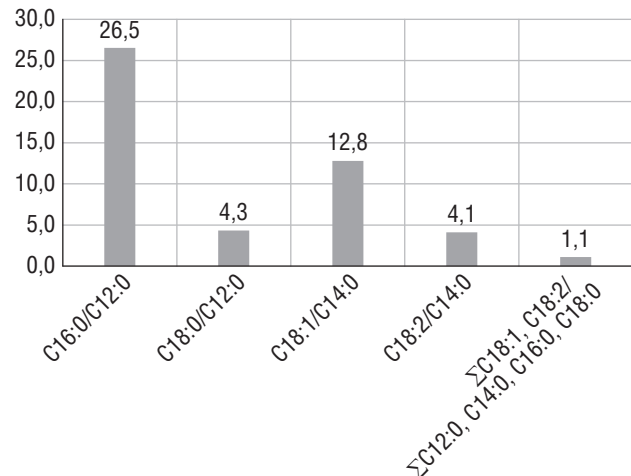


Рис. 4. Соотношение массовой доли жирных кислот в фальсифицированном молоке

Fig. 4. The ratio of fatty acids in falsified milk

(α , β , γ -изомеры), дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты; микотоксин афлатоксин M1; наличие антибиотиков пенициллина, стрептомицина и тетрациклиновой группы – выявлено не было. По микробиологическим показателям: количество мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов не превышает допустимые уровни (не более 1×10^5 КОЕ/см³); бактерии группы кишечной палочки отсутствуют в 0,01 см³; патогенные, в том числе сальмонеллы, отсутствуют в 25,0 см³; стафилококки *S. aureus* отсутствует в 1,0 см³; Листерии *L. monocytogenes* отсутствуют в 25,0 см³.

Заключение

По результатам контрольно-надзорных мероприятий в 2017–2019 гг. из 258 анализируемых образцов молока питьевого различной жирности забраковано 11 (4,3%) образцов не соответствующей нормативным документам продукции.

При этом несоответствия в отношении обязательных для применения и исполнения требований к пищевой продукции в части ее маркировки (ТР ТС 022/2011) выявлены у 15% образцов, превышение допустимых отрицательных отклонений от номинального объема установлено у 0,3% образцов. Несоответствий требованиям ТР ТС 033/2013, ГОСТ 31450-2013 по ряду показателей обнаружено у 4,3% проб. При этом занижение массовой доли белка в среднем варьировало от 25 до 50%; сухого обезжиренного остатка – 8–13%; массовой доли жира – 0,4–0,5%. Наличие растительного жира обнаружено во всех 11 образцах, при этом количество фитостероинов превышало нормируемый показатель на 16–47%. Несоответствий требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» по показателям безопасности не выявлено.

Сведения об авторах

Матвеева Татьяна Александровна (Tatyana A. Matveeva) – эксперт по продукции винодельческой, ликероводочной, пивобезалкогольной, минеральных вод, молока и молочной продукции санитарно-гигиенической лаборатории по исследованию пищевых продуктов и продовольственного сырья, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области – Кузбассе» (Кемерово, Российская Федерация)

E-mail: mta84@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3792-5608>

Резниченко Ирина Юрьевна (Irina Yu. Reznichenko) – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой управления качеством КемГУ (Кемерово, Российская Федерация)

E-mail: Irina.reznichenko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7486-4704>

Литература

1. Пономарев А.Н. Фальсификация молока и молочных продуктов // Молочная промышленность. 2018. № 2. С. 44–45.
2. Nurseitova M.A., Amutova F.B., Zhakupbekova A.A., Omarova A.S., Kondybayev A.B., Bayandy G.A. et al. Comparative study of fatty acid and sterol profiles for the investigation of potential milk fat adulteration // J. Dairy Sci. 2019. Vol. 102, N 9. P. 7723–7733. DOI: <http://doi.org/10.3168/jds.2018-15620>
3. Punia H., Tokas J., Malik A., Sangwan S., Baloda S., Singh N. et al. Identification and detection of bioactive peptides in milk and dairy products: remarks about agro-foods // Molecules. 2020. Vol. 25, N 15. Article ID 3328. DOI: <http://doi.org/10.3390/molecules25153328>
4. De Poi R., Dominicis E., Gritti E., Fiorese F., Saner S., de Laureto P. Development of an LC-MS method for the identification of β -casein genetic variants in bovine milk // Food Anal. Methods. 2020. Vol. 13, N 12. P. 2177–2187. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12161-020-01817-0>
5. Uncu A.O., Uncu A.T. A barcode-DNA analysis method for the identification of plant oil adulteration in milk and dairy products // Food Chem. 2020. Vol. 326. Article ID 126986. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126986>
6. Kim H.J., Park J.M., Lee J.H., Kim J.M. Detection for non-milk fat in dairy product by gas chromatography // Korean J. Food Sci. Anim. Resour. 2016. Vol. 36, N 2. P. 206–214. DOI: <http://doi.org/10.5851/kosfa.2016.36.2.206>.
7. Dumuta A., Giurgiulescu L., Cozmuta L.M., Vosgan Z. Physical and chemical characteristics of milk. Variation due to microwave radiation // Croat. Chem. Acta. 2011. Vol. 84, N 3. P. 429–433. DOI: <http://doi.org/10.5562/CCA1785>
8. Егорова Е.Ю. «Немолочное молоко»: обзор сырья и технологий // Ползуновский вестник. 2018. № 3. С. 25–34. DOI: <http://doi.org/10.25712/ASTU.2072-8921.2018.03.005>
9. Стайнова Е. Методы обнаружения растительных жиров в молочной продукции, в том числе по наличию фитостеролинов // Санитарно-эпидемиологический собеседник. 2017. № 11. С. 13.
10. Богачук М.Н., Передеряев О.И., Бессонов В.В. Определение меламина в молоке и молокосодержащих продуктах методом капиллярного зонного электрофореза // Вопросы питания. 2010. Т. 79, № 4. С. 50–54.
11. Шаталова А.С., Шаталов И.С. Разработка иммуноферментной тест-системы для качественного определения восстановленного молока в пищевых продуктах // Вопросы питания. 2016. Т. 85, № S2. С. 252.
12. Оценка подлинности и выявление фальсификации молочной продукции : методические указания. Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 30 с.

References

1. Ponomarev A.N. Falsification of milk and dairy products. Molochnaya promyshlennost' [Dairy Industry]. 2018; (2): 44–5. (in Russian)
2. Nurseitova M.A., Amutova F.B., Zhakupbekova A.A., Omarova A.S., Kondybayev A.B., Bayandy G.A., et al. Comparative study of fatty acid and sterol profiles for the investigation of potential milk fat adulteration. J Dairy Sci. 2019; 102 (9): 7723–33. DOI: <http://doi.org/10.3168/jds.2018-15620>
3. Punia H., Tokas J., Malik A., Sangwan S., Baloda S., Singh N., et al. Identification and detection of bioactive peptides in milk and dairy products: remarks about agro-foods. Molecules. 2020; 25 (15): 3328. DOI: <http://doi.org/10.3390/molecules25153328>
4. De Poi R., Dominicis E., Gritti E., Fiorese F., Saner S., de Laureto P. Development of an LC-MS method for the identification of β -casein genetic variants in bovine milk. Food Anal Methods. 2020; 13 (12): 2177–87. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12161-020-01817-0>
5. Uncu A.O., Uncu A.T. A barcode-DNA analysis method for the identification of plant oil adulteration in milk and dairy products. Food Chem. 2020; 326: 126986. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126986>
6. Kim H.J., Park J.M., Lee J.H., Kim J.M. Detection for non-milk fat in dairy product by gas chromatography. Korean J Food Sci Anim Resour. 2016; 36 (2): 206–14. DOI: <http://doi.org/10.5851/kosfa.2016.36.2.206>.
7. Dumuta A., Giurgiulescu L., Cozmuta L.M., Vosgan Z. Physical and chemical characteristics of milk. Variation due to microwave radiation. Croat Chem Acta. 2011; 84 (3): 429–33. DOI: <http://doi.org/10.5562/CCA1785>
8. Egorova E.Yu. «Non-dairy milk»: a review of raw materials and technologies. Polzunovskiy vestnik [Polzunovsky Bulletin]. 2018; (3): 25–34. DOI: <http://doi.org/10.25712/ASTU.2072-8921.2018.03.005> (in Russian)
9. Staynova E. Methods for the detection of vegetable fats in dairy products, including the presence of phytosterols. Sanitarно-epidemiologicheskii sobesednik [Sanitary and Epidemiological Interlocutor]. 2017; (11): 13–4. (in Russian)
10. Bogachuk M.N., Perederyaev O.I., Bessonov V.V. Determination of melamine in milk and milk-containing products by capillary zone electrophoresis. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2010; 79 (4): 50–4. (in Russian)
11. Shatalova A.S., Shatalov I.S. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay system for the qualitative determination of reconstituted milk in food products. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (S2): 252. (in Russian)
12. Evaluation of the authenticity and detection of falsification of dairy products: Methodological instructions. Moscow: Federal'niy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rospotrebнадзора, 2009: 30 p. (in Russian)